

LAS 5 MEJORES PUBLICACIONES SOBRE...

MÓDULO III

EPOC. Joan Soriano

HIPERTENSIÓN PULMONAR. Joan Albert Barberà

PLEURA. Francisco Rodríguez-Panadero

COORDINACIÓN

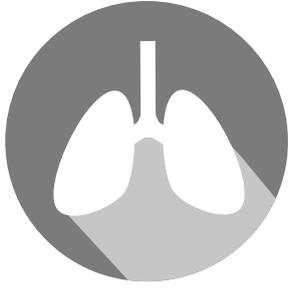
Vicente Plaza

Título original: LAS 5 MEJORES PUBLICACIONES SOBRE...
© 2016 Content Ed Net Communications, S.L.



Aunque se ha tenido el máximo cuidado al recopilar los contenidos de esta publicación, Content Ed Net Communications, S.L. y sus empleados no son en modo alguno responsables del uso de la información, ni tampoco de cualquier posible error, omisión e inexactitud, o de las consecuencias derivadas de éstos.

ES-CHI-CHI-054016-MF



ÍNDICE

Revisión a cargo de los doctores:

	Página
EPOC	1
Joan B Soriano Ortiz Instituto de Investigación Hospital Universitario de la Princesa (IISP). Universidad Autónoma de Madrid	
Hipertensión pulmonar	13
Joan Albert Barberà Mir Jefe de Servicio de Neumología. Hospital Clínic i Provincial de Barcelona	
Pleura	25
Francisco Rodríguez-Panadero Emérito, Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias (UMQER), Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla)	



PRÓLOGO

Las 5 mejores publicaciones sobre...

Auspiciado por las nuevas tecnologías de la comunicación, vivimos tiempos de celeridad. También en la ciencia, prima lo reciente en detrimento de lo pasado. Artículos publicados hace solo unos pocos años, ya nos parecen “antiguos”. Sin embargo, conviene echar la vista atrás y destacar aquellos que supusieron para la ciencia valiosas aportaciones que ocasionaron un cambio de paradigma. Bajo dicha perspectiva se circunscribe el presente proyecto de “LAS 5 MEJORES PUBLICACIONES SOBRE...”. Se trata de una acción docente innovadora que pretende aglutinar las cinco mejores publicaciones que, sobre un tema de salud respiratoria, se han publicado en la historia de la ciencia. Diseñado con el fin de complementar la formación básica de los profesionales sanitarios en los principales temas de la neumología moderna.

Esta selección de artículos se ha distribuido en 16 temas o unidades agrupados en cuatro módulos: Módulo I, asma, broncoscopia y cáncer broncopulmonar. Módulo II, enfermedades intersticiales, función pulmonar y neumonía-bronquiectasias. Módulo III, EPOC, hipertensión pulmonar y pleura. Y Módulo IV, tromboembolismo pulmonar, trasplante, Tuberculosis, SAHS (síndrome de apneas-hipopneas del sueño) y ventilación no invasiva.

La elección de los trabajos la han realizado reconocidos expertos nacionales de cada uno de los temas. Sin duda, la lectura de los artículos y los puntuales comentarios de los expertos que los seleccionaron, proporcionará una rápida visión de los textos esenciales que ocasionaron los cambios en el conocimiento de cada uno de los campos o subtemas respiratorios. En la selección de los expertos participantes se han tenido en cuenta no solo criterios de excelencia en el ámbito del tema campo encargado, sino también cierta distribución territorial española. Además hay que destacar que, dadas las características del proyecto (publicaciones destacadas), algunos de ellos son antiguos editores o miembros del Comité Editorial de la revista *Archivos de Bronconeumología*.

Finalmente, deseo agradecer a Laboratorios Chiesi el patrocinio del proyecto, y a la editorial que lo ha elaborado, Content Ed Net, por su profesionalidad y excelente trabajo.

Vicente Plaza Moral
Coordinador del Proyecto
LAS 5 MEJORES PUBLICACIONES SOBRE...



Resumen del artículo

Índice de masa corporal, obstrucción del flujo aéreo, disnea e índice de capacidad de ejercicio en la EPOC

N Engl J Med 2004; 350:1005-1012

Bartolome R. Celli, M.D., Claudia G. Cote, M.D., Jose M. Marin, M.D., Ciro Casanova, M.D., Maria Montes de Oca, M.D., Reina A. Mendez, M.D., Victor Pinto Plata, M.D., and Howard J. Cabral, Ph.D.

Se prevé que la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) sea la tercera causa más frecuente de muerte a nivel mundial en 2020 (1). El riesgo de muerte en pacientes con EPOC a menudo es gradual con el uso de una única variable fisiológica VEF₁ (Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo). (2) Sin embargo, otros factores de riesgo, tales como la presencia de hipoxemia o hiper-capnia (3,4), poca distancia recorrida en un tiempo fijo (5), alto grado de disnea funcional (6), y un bajo índice de masa corporal (IMC) (7) también se asocian con un mayor riesgo de muerte.

Este estudio plantea la hipótesis de un sistema de clasificación multidimensional que evalúe el respiratorio, la percepción por parte del paciente y aspectos sistémicos de la EPOC, para categorizar y predecir mejor esta enfermedad que no sólo con los resultados del VEF₁.

Se estudiaron 859 pacientes con EPOC con amplio grado de variabilidad en la gravedad de esta enfermedad, aunque todo ellos estaban estables y seguían tratamiento habitual. Los participantes fueron reclutados de centros de 3 países: USA, España y Venezuela.

Se define EPOC como un historial de tabaquismo que superó a los 20 paquetes/año y una relación de VEF₁/CVF (Capacidad Vital Forzada) de menos de 0,7 medidos a los 20 minutos después de la administración de salbutamol. (2)

Fueron excluidos aquellos pacientes con otras enfermedades distintas a EPOC con expectativa de vida menor a 3 años tales como, asma con incapacidad para realizar el test de la marcha de 6 minutos, Infarto Agudo de Miocardio en los 4 meses previos, angina inestable o Insuficiencia Cardíaca Congestiva en grado III-IV de la NYHA.

Las variables seleccionadas para el cálculo del índice de BODE fueron: edad, sexo, nº de paquetes fumados/año, CVF, VEF₁, el test de la marcha en 6 minutos, grado de disnea, (según índice mMRC), IMC, la capacidad residual funcional, la capacidad inspiratoria, el hematocrito y la albúmina. Cada una de estas variables se evaluó de forma independiente para determinar la asociación con la mortalidad en un año en un análisis de regresión logística.

El subgrupo de variables que presentaron una asociación más fuerte (IMC, VEF₁, disnea según mMRC y test de la caminata en 6 minutos) se incluyeron en el índice BODE. Todas estas variables predicen resultados importantes, son fáciles de medir, y pueden cambiar con el tiempo.

La cohorte de derivación fue de 207 pacientes (entre 1995-1997) y la cohorte de validación fue de 625 pacientes (enero 1997 a enero 2003). La edad media de los participantes fue de 67 años.

La validación del índice de BODE se realizó prospectivamente de dos formas diferentes dentro de la cohorte de validación con 625 pacientes. En primer lugar se utilizó un modelo empírico: para cada valor de la VEF₁, distancia caminada en 6 minutos y la puntuación de la disnea en la escala mMRC. Los pacientes recibieron puntos que van desde 0 (valor más bajo) hasta 3 (valor máximo). Según el IMC los valores fueron 0 o 1, debido a la relación única entre el IMC y la supervivencia descrita anteriormente. Se añadieron pun-

	Marcadores	Puntuación índice de BODE			
		0	1	2	3
B	Índice de Masa Corporal (IMC)	> 21	≤ 21		
O	VEF ₁ (% teórico)	≥ 65	50-64	36-49	≤ 35
D	Escala mMRC (disnea)	0-1	2	3	4
E	Distancia(m) caminada en 6min (ejercicio)	≥ 350	250-349	150-249	≤ 149

Puntuación BODE	Mortalidad global al año
0-2 puntos	20%
3-4 puntos	30%
5-6 puntos	40%
7-10 puntos	80%

tos para cada variable de modo que el índice de BODE varió de 0 a 10 puntos, tal que las puntuaciones más altas indican un mayor riesgo de muerte.

Según el protocolo del estudio los pacientes fueron evaluados con el índice BODE en un plazo de 6 semanas después del inicio del estudio y se evaluaron cada 3-6 meses con un mínimo de dos años o hasta su muerte. Se registró la causa de la muerte, respiratoria o no, en cada centro por parte de los investigadores y según certificado de defunción.

Se compararon los tiempos de supervivencia y se estimó la probabilidad de muerte hasta los 52 meses. Se perdieron 27 pacientes en el seguimiento (4%). La mortalidad global fue de 162 pacientes lo que corresponde a un 26% durante un seguimiento medio de 28 meses (rango 4-68).

La puntuación BODE fue menor entre los supervivientes con respecto a los fallecidos por cualquier causa ($3,7 \pm 2,2$ vs. $5,9 \pm 2,6$; $p < 0,005$). La puntuación también fue menor entre los supervivientes frente a los que murieron por causas respiratorias, y la diferencia entre las puntuaciones fue mayor ($3,6 \pm 2,2$ vs. $6,7 \pm 2,3$; $p < 0,001$).

Los investigadores concluyen que el índice BODE es un buen predictor de la mortalidad en pacientes con EPOC, ya que incluye un dominio que cuantifica el grado de afectación pulmonar (VEF₁), capta la percepción del paciente de los síntomas (la escala de disnea mMRC), y dos dominios independientes (la distancia caminada en seis minutos y el IMC) que expresan las consecuencias sistémicas de la EPOC.

El VEF₁ es esencial para el diagnóstico y cuantificación de la insuficiencia respiratoria como consecuencia de la EPOC (2). Además, la tasa de disminución del VEF₁ es un buen marcador de la progresión de la enfermedad y la mortalidad. Sin embargo, el VEF₁ no refleja adecuadamente todas las manifestaciones sistémicas de la enfermedad. Por ejemplo, el VEF₁ se correlaciona débilmente con el grado de disnea, y el cambio en el VEF₁ no refleja la tasa de disminución de la salud de los pacientes.

El índice BODE es un buen predictor de la mortalidad en pacientes con EPOC y más útil que el VEF₁ aislado como variable pronóstica.

Bibliografía

- Murray CJ et al. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997 May 3;349(9061):1269-76.
- Pauwels RA et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Apr;163(5):1256-76.
- Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. *Ann Intern Med*. 1980 Sep;93(3):391-8.
- Intermittent positive pressure breathing therapy of chronic obstructive pulmonary disease: a clinical trial. *Ann Intern Med* 1983;99(5):612-20
- Gerardi DA et al. Variables related to increased mortality following outpatient pulmonary rehabilitation. *Eur Respir J* 1996;9(3):431-5.
- Nishimura K et al. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest* 2002;121(5):1434-40.
- Schols AM et al. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(6 Pt 1):1791-7.



Comentario del experto

El estudio BODE y su ya clásico índice, cumplidos sus primeros 10 años, es sin duda uno de los más influyentes de la neumología española e iberoamericana dentro del mundo de la EPOC. BODE ha cambiado la forma de ver y tratar a los pacientes con esta enfermedad, más allá de la visión pulmocéntrica reinante, y generado un gran número de modificaciones y alternativas. Cabe resaltar la valía y liderazgo de sus integrantes, no sólo en un mundo de dominación anglosajón, sino que además ha sabido mantenerse durante tantos años, produciendo influencia y respeto allá donde van. El grupo original de Celli, Marín, Casanova, Montes de Oca, Pinto-Plata y otros, junto con la siempre recordada Claudia Cote, incorporó ya muy al principio a Zulueta y de Torres, y posteriormente se ha ido renovando con Divo, Polverino, Sánchez-Salcedo y Cabrera. El uso del índice BODE, más allá de los estudios de investigación y ensayos clínicos, es indiscutible, y puede encontrarse de rutina en muchas historias clínicas de Neumología, Medicina Inter-

na e incluso Atención Primaria, y ser criterio definitorio para derivación a trasplante pulmonar o cirugía de reducción de volumen.

Tras el índice BODE original, actualmente ya hay descritos más de 17 índices multi-componente en EPOC, (1) algunos de los cuales rayan en lo peregrino. Uno de los últimos disponible, el B-AE-D, incluso osa no utilizar función pulmonar, lo cual es una gran novedad (2).

Bibliografía

1. Marin JM, Alfageme I, Almagro P, Casanova C, Esteban C, Soler-Cataluña JJ, de Torres JP, Martínez-Cambor P, Miravittles M, Celli BR, Soriano JB. Multicomponent indices to predict survival in COPD: the COCOMICS study. *Eur Respir J*. 2013 Aug;42(2):323-32.
2. Boeck L, Soriano JB, Brusse-Keizer M, Blasi F, Kostikas K, Boersma W, Milenkovic B, Louis R, Lacombe A, Djamin R, Aerts J, Torres A, Rohde G, Welte T, Martínez-Cambor P, Rakic J, Scherr A, Koller M, van der Palen J, Marin JM, Alfageme I, Almagro P, Casanova C, Esteban C, Soler-Cataluña JJ, de-Torres JP, Miravittles M, Celli BR, Tamm M, Stolz D. Prognostic assessment in COPD without lung function: the B-AE-D indices. *Eur Respir J*. 2016 Jun;47(6):1635-44.



Resumen del artículo

Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Tratamiento farmacológico de la EPOC estable.

Arch Bronconeumol. 2012 Jul;48(7):247-57.

Marc Miravittles, Juan José Soler-Cataluña, Myriam Calle, Jesús Molina, Pere Almagro, José Antonio Quintano, Juan Antonio Riesco, Juan Antonio Trigueros, Pascual Piñera, Adolfo Simón, José Luis López-Campos, Joan B. Soriano, Julio Ancochea.

El equipo multidisciplinario de la Estrategia en EPOC ha impulsado el desarrollo de una normativa con la participación de todos sus integrantes. En este contexto nace la Guía Española de la EPOC (GesEPOC) a partir de una iniciativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), que conjuntamente con las sociedades científicas implicadas en la atención a pacientes con EPOC y el Foro Español de Pacientes, ha desarrollado GesEPOC, las recomendaciones de referencia de la EPOC en España (1).

GesEPOC supone una continuidad de las guías elaboradas por la SEPAR, fundamentalmente la guía SEPAR-ALAT de 2008 (2) y la SEPAR-SemFyC de 2010 (3), a las que incorpora los últimos avances en el diagnóstico, tratamiento y clasificación de gravedad. GesEPOC también recoge y adapta recomendaciones contenidas en la última versión de la *Global Initiative for Obstructive Lung Diseases (GOLD)* para el diagnóstico y el tratamiento de la EPOC (4).

En este artículo se resumen los aspectos más novedosos del tratamiento farmacológico de la EPOC estable.

La EPOC es una enfermedad muy heterogénea, y por ello no es posible categorizarla utilizando solo el VEF_1 . La denominación de fenotipo se utiliza para referirse a formas clínicas de los pacientes con EPOC (5). El fenotipo debería ser capaz de clasificar a los pacientes en subgrupos con valor pronóstico y que permitan determinar la terapia más adecuada para lograr mejores resultados clínicos. La guía GesEPOC propone 4 fenotipos que determinan un tratamiento diferenciado:

- **Fenotipo agudizador:** se define como aquel paciente con EPOC que presenta 2 o más agudizaciones moderadas o graves al año, definidas como aquellas que precisan al menos tratamiento con corticosteroides sistémicos y/o antibióticos.
- **Fenotipo mixto EPOC-Asma:** se define como una obstrucción no completa y reversible del flujo aéreo acompañada de síntomas o signos de una reversibilidad aumentada de la obstrucción.
- **Fenotipo enfisema:** incluye aquellos pacientes con EPOC con diagnóstico clínico/radiológico/funcional de enfisema que presentan disnea e intolerancia al ejercicio como síntomas predominantes.
- **Fenotipo bronquitis crónica:** aquellos con presencia de tos productiva o expectoración durante más de 3 meses/año y durante más de 2 años consecutivos. La hipersecreción bronquial en la EPOC se ha asociado a una mayor inflamación en la vía aérea y mayor riesgo de infección respiratoria.

El fenotipo agudizador coexiste con los 3 fenotipos anteriores formando 4 combinaciones fenotípicas con tratamiento diferenciado:

- Tipo A: EPOC no agudizadora con enfisema o bronquitis crónica.
- Tipo B: EPOC mixta con asma, tenga o no agudizaciones frecuentes.
- Tipo C: EPOC agudizadora con enfisema.
- Tipo D: EPOC agudizadora con bronquitis crónica.

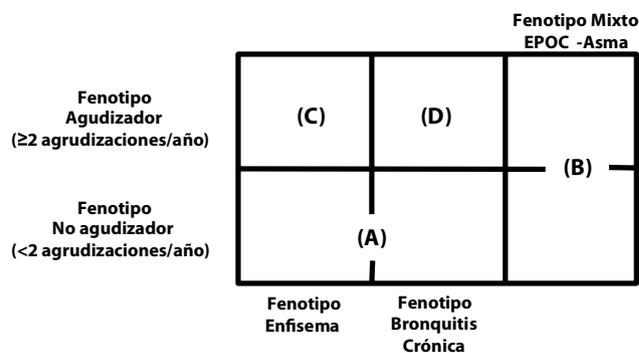


Fig. Fenotipos clínicos de la EPOC

A pesar de que los fenotipos son en general estables, puede ser que espontáneamente o por acción del tratamiento cambien en su expresión. En los casos en que los cambios son debidos al tratamiento es recomendable continuar con la misma pauta terapéutica.

GesEPOC propone una clasificación de gravedad en 5 niveles, cuyo determinante principal de gravedad es el índice BODE y sus distintos cuartiles. GesEPOC propone un quinto nivel de gravedad, destinado a identificar a los pacientes con elevado riesgo de muerte o ya al final de su vida y que se pueden beneficiar de una valoración multidimensional por equipos expertos en cuidados paliativos. Nivel V: BODE ≥ 7 puntos y además ≥ 3 hospitalizaciones/año o Disnea 3-4 escala mMRC a pesar de tratamiento, o sedentarismo/baja actividad o elevada dependencia para actividades diarias o insuficiencia respiratoria crónica.

Los objetivos generales del tratamiento de la EPOC se resumen en 3: reducir los síntomas crónicos de la enfermedad, disminuir la frecuencia y gravedad de las agudizaciones y mejorar el pronóstico. Se deben alcanzar tanto los beneficios a corto plazo (control de la enfermedad) como los objetivos a medio y a largo plazo (reducción del riesgo de agudizaciones, caída acelerada de la función pulmonar o muerte). (4)

El tratamiento de la EPOC en fase estable ha experimentado cambios en los últimos años derivados de la introducción de nuevos fármacos y de la publicación de nuevos datos de investigación. Estos avances obligan a replantear la aproximación al tratamiento de acuerdo a una estrategia basada en los fenotipos clínicos que caracterizan y agrupan a los pacientes de EPOC que presentan una determinada respuesta al tratamiento. En este documento se exponen los puntos clave del tratamiento de la EPOC estable.

GesEPOC supone una nueva aproximación al tratamiento de la EPOC más individualizada según las características clínicas de los pacientes, en base a la mejor evidencia disponible GesEPOC desarrolla y expone nuevas líneas de investigación que ayudarán a mejorar esta propuesta en el futuro.

Bibliografía

1. Grupo de trabajo GESEPOC. Hacia un nuevo enfoque en el tratamiento de la EPOC. La Guía Española de la EPOC (GESEPOC). Arch Bronconeumol. 2011;47:379-81.
2. Peces-Barba G, Barberà JA, Agustí A, Casanova C, Casas A, Izquierdo JL, et al. Guía Clínica SEPAR-ALAT de diagnóstico y tratamiento de la EPOC. Arch Bronconeumol. 2008;44:271-81.
3. Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre Atención Integral al paciente con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) y Sociedad Española de Medicina de Familia (semFyC). 2010.
4. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2011. [fecha de consulta 2016] Disponible en: <http://www.goldcopd.org>
5. Han MK et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes. The future of COPD. Am J Respir Crit Care Med. 2010;182:598-604.



Comentario del experto

La Guía Española de la EPOC (GesEPOC) se enmarca dentro del primer año SEPAR dedicado a la EPOC bajo la batuta del Profesor Julio Ancochea y el liderazgo de Marc Miravittles. Ya existía una Guía EPOC de SEPAR y ALAT, e incluso una conjunta con Primaria, pero los nuevos conocimientos sobre la enfermedad, unidos a la necesidad de incorporación de la visión de otros profesionales más allá de la Neumología y Cirugía Torácica, obligaban a un nuevo enfoque junto con representantes de las Sociedades de Atención Primaria, Medicina Interna, Emergencias, Enfermería, Fisioterapia, Tabaquismo, Rehabilitación, y también de los pacientes, pilar básico de las nuevas guías.

La reciente actualización 2014, (1) y la próxima de 2016-2017, han incidido en la fisiopatología, los nuevos fármacos, y los cambios en las estrategias de manejo y tratamiento, entre otros. Quizás el aspecto más novedoso fue el manejo de la enfermedad no según su gravedad por espirometría, sino por su fenotipo clínico, con su famoso cuarteto: EPOC no agudizadora con enfisema o bronquitis crónica; EPOC mixta con asma, tenga o no agudizaciones frecuentes; EPOC agudizadora con enfisema; y EPOC agudiza-

dora con bronquitis crónica. En particular, quizás la definición de EPOC mixta con asma, o también llamada ACOS (o ACO) por el solapamiento de EPOC y asma en inglés, ya sea síndrome o no, (2) ha generado una sana polémica, por tener una visión excesivamente desde la EPOC, y no desde el asma, y con una combinación de criterios mayores y menores que era excesivamente restrictiva. (3) Para solucionarlo, la futura discusión conjunta con el área de asma de SEPAR y los integrantes de su GEMA, ha de producir una visión más integral y representativa de la población respiratoria con aspectos de ambas enfermedades.

Bibliografía

1. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, Riesco JA, Trigueros JA, Piñera P, Simón A, Rodríguez-Hermosa JL, Marco E, López D, Coll R, Coll-Fernández R, Lobo MÁ, Díez J, Soriano JB, Ancochea J. Guía española de la EPOC (GesEPOC). Actualización 2014. Arch Bronconeumol. 2014 Jan;50 Suppl 1:1-16.
2. Barnes PJ. Asthma-COPD Overlap. Chest. 2016 Jan;149(1):7-8.
3. Cosío BG, Soriano JB, López-Campos JL, Calle-Rubio M, Soler-Cataluña JJ, de-Torres JP, Marín JM, Martínez-Gonzalez C, de Lucas P, Mir I, Peces-Barba G, Feu-Collado N, Solanes I, Alfageme I, Casanova C; CHAIN Study. Defining the Asthma-COPD Overlap Syndrome in a COPD Cohort. Chest. 2016 Jan;149(1):45-52.



Resumen del artículo

Estrategia Global para el Diagnóstico, Manejo y Prevención de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

Am J Respir Crit Care Med. 2013 Feb 15;187(4):347-65

Jørgen Vestbo, Suzanne S. Hurd, Alvar G. Agustí, Paul W. Jones, Claus Vogelmeier, Antonio Anzueto, Peter J. Barnes, Leonardo M. Fabbri, Fernando J. Martinez, Masaharu Nishimura, Robert A. Stockley, Don D. Sin, and Roberto Rodriguez-Roisin "Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease"

La enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) es un problema de salud global. En 1998, se formó la Iniciativa Global para la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD) para traer más atención a la gestión y prevención de la EPOC. Los objetivos principales de GOLD son: aumentar el conocimiento de la EPOC y ayudar a los millones de personas que sufren de esta enfermedad y mueren prematuramente a causa de ella o sus complicaciones. En 2001, el programa GOLD dio a conocer un informe de consenso, Estrategia Global para el diagnóstico, manejo y prevención de la EPOC; Este documento fue revisado en 2006, y ahora se presenta la versión 2011.

Esta publicación es el resumen ejecutivo en el que se presentan los principales contenidos de la segunda revisión a los 5 años del documento GOLD.

El documento GOLD es un documento global y por esa razón no debe considerarse una guía clínica. Este documento de estrategia proporciona asesoramiento sobre el diagnóstico y manejo y por lo tanto las directrices nacionales de cada país, pueden basarse en los principios sugeridos por GOLD y luego modificarlo para que se ajusten a las necesidades de cada uno de ellos.

Hoy en día GOLD recomienda que se realice una espirometría para el diagnóstico clínico de la EPOC para evitar errores diagnósticos y garantizar la correcta evaluación de la gravedad de las limitaciones del flujo aéreo. Este documento destaca que la evaluación del paciente con EPOC debe incluir siempre una valoración de: los síntomas, la gravedad de la limitación del flujo aéreo, la historia de las exacerbaciones y las comorbilidades. Los tres primeros puntos se pueden utilizar para evaluar el nivel de los síntomas y el riesgo de futuras exacerbaciones, y esto se hace de una manera que divide los pacientes con EPOC en cuatro categorías: A, B, C, y D. La identificación de comorbilidades debe tener alta prioridad, por lo que se crea una sección separada a este documento que se ocupa de la gestión de las comorbilidades y de la EPOC en presencia de éstas.

El documento GOLD revisado contiene una nueva sección sobre las exacerbaciones de la EPOC.

Esta edición revisada ofrece un nuevo paradigma para el tratamiento de la EPOC estable. Incorpora nuevos conocimientos con tres nuevas recomendaciones importantes.

1. Los objetivos del tratamiento se organizan en dos grupos: Los objetivos dirigidos hacia el alivio y reducción del impacto de los síntomas y los dirigidos a reducir el riesgo de eventos adversos

Grupo		
A	Bajo riesgo, pocos síntomas	GOLD 1-2 (limitación leve o moderada del flujo aéreo) y 0-1 exacerbaciones/año, y mMRC grado 0-1 o CAT < 10
B	Bajo riesgo, más síntomas	GOLD 1-2 (limitación leve o moderada del flujo aéreo) y 0-1 exacerbaciones/año, y mMRC grado ≥ 2 o CAT ≥ 10
C	Alto riesgo, menos síntomas	GOLD 3-4 (limitación grave o muy grave del flujo aéreo) y/o ≥ 2 exacerbaciones/año, y/o ≥ 1 exacerbación hospitalizada/año mMRC grado 0-1 o CAT < 10
D	Alto riesgo, más síntomas	GOLD 3-4 (limitación grave o muy grave del flujo aéreo) y/o ≥ 2 exacerbaciones/año, y ≥ 1 exacerbación hospitalizada/año mMRC ≥ 2 o CAT ≥ 10

para la salud en un futuro inmediato. Valoración del impacto a corto y largo plazo.

2. El sistema de clasificación de la gravedad de la EPOC se mantiene en base al VEF₁, pero el término "etapa" se sustituye por "estado".
3. Nuevo enfoque de gestión que coincide con la evaluación de los objetivos del tratamiento. Tendencia a la medicina individualizada de conciencia de tratamiento más cerca de las necesidades del paciente.

Resumen de las nuevas recomendaciones:

- Se acorta considerablemente la sección 1 del documento previo que corresponde a los antecedentes esenciales sobre la EPOC.
- La sección 2 incluye información sobre el diagnóstico y la evaluación de la EPOC. La definición de EPOC no se ha modificado, pero si reformulado para mayor claridad.
- Evaluación de la EPOC se basa en el nivel de los síntomas, la historia de exacerbaciones, la severidad de la anormalidad espirométrica, y la identificación de las comorbilidades del paciente. Ahora se requiere la espirometría para hacer un diagnóstico fiable de EPOC.
- La limitación del flujo aéreo, según la espirometría, se divide en cuatro grados (GOLD 1, leve; GOLD 2, moderado; GOLD 3, severo; y GOLD 4, muy grave) utilizando la relación fija, post-broncodilatador FEV₁/FVC < 0,7, a definir limitación del flujo aéreo.
- Se añade una nueva sección (sección 3) en la que se incluye información descriptiva de los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos y la identificación de cualquier efecto secundario.
- El tratamiento de la EPOC se presenta en tres secciones: gestión de la EPOC (sección 4), gestión de la exacerbación (sección 5) y EPOC y Comorbilidades (sección 6). Abarcan tanto la gestión de las comorbilidades en pacientes con EPOC como la EPOC en pacientes con comorbilidades.
- La sección 4, gestión de la EPOC con enfoques tanto farmacológicos como no farmacológicos.
- La sección 5, gestión de la exacerbaciones, presenta una definición revisada de la exacerbación de la EPOC.
- La sección 6, Comorbilidades y EPOC, se centra en las enfermedades cardiovasculares, osteoporosis, ansiedad y depresión, cáncer de pulmón, infecciones y el síndrome metabólico y diabetes.

Bibliografía

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease <http://goldcopd.org/> [Fecha de consulta mayo 2016] Resumen del artículo



Comentario del experto

Desde su origen en 1998, la iniciativa GOLD ha intentado incorporar en un único documento todo el conocimiento sobre el manejo de la EPOC en fase estable y agudizada, para su aplicación a nivel global. Sus actualizaciones han tenido gran repercusión internacional, intentando adaptarse a la realidad del mundo en desarrollo, e incorporando mini-ediciones y resúmenes dedicados a su uso en Atención Primaria. En 2011, el cambio de clasificación de gravedad por umbrales de espirometría a su estadiaje ABCD por la evaluación multidimensional de espirometría, síntomas e

historia de exacerbaciones, ha generado un intenso debate que aún perdura. (1) Desde el principio, GOLD ha dispuesto de un Delegado/a Nacional en España, que velaba no solo por la correcta traducción sino también por la implementación de sus recomendaciones. La nueva actualización 2016-2017 se espera con impaciencia.

Bibliografía

1. Rodríguez-Roisin R, Agustí A. Iniciativa GOLD 2011. ¿Cambio de paradigma?. Arch Bronconeumol 2012;48:286-9.



Resumen del artículo

Carga global de la enfermedad respiratoria crónica en adultos

Int J Tuberc Lung Dis. 2015 Jan; 19(1):10-20.

Burney P, Jarvis D, Perez-Padilla R.

Las enfermedades respiratorias crónicas entre los adultos se dividen generalmente en condiciones obstructivas y restrictivas, y las condiciones obstructivas se dividen además en reversibles e irreversibles. La Iniciativa Global de la Enfermedad Pulmonar Obstruc-tiva (GOLD) ha recomendado que la obstrucción se debe definir como la relación entre el Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo (VEF₁) y la Capacidad Vital Forzada (CVF) < 0,70. (1)

La medición de restricción es más discutible, y se define por la CVF, aunque estrictamente hablando, esto debería ser idealmente la Capacidad Pulmonar Total (CPT). La diferencia entre los dos es el Volumen Residual (VR), es decir, el aire que queda en los pulmones al final de una espiración forzada. (2)

La reversibilidad se mide a veces en la clínica y está definida por diferentes índices, incluyendo un cambio del 12% en el VEF₁ y un incremento de 200 ml en el VEF₁ después de una dosis de 400 salbu-tamol. (3)

La prevalencia de EPOC es baja en las regiones más pobres del mundo y se eleva a medida que aumenta la media de paquetes fumados/año, esto es compatible con la hipótesis de que la obs-trucción del flujo del aire es predominantemente una condición asociada al hábito de fumar.

Se define bronquitis crónica como la producción crónica de ex-ceso de moco bronquial. Su medida se ha estandarizado mediante el cuestionario de British Medical Research Council como un au-mento en la tos con expectoración de 3 meses/año durante al menos 2 años consecutivos (4). La bronquitis crónica es un sínto-ma, no una enfermedad y está asociada al asma, a la irritación cró-nica de las vías aéreas por humo de cigarrillo, a la exposición ocupacional, a la contaminación del aire y a otras condiciones de las vías respiratorias.

La EPOC es la tercera causa de muerte en el mundo, en parte debido al envejecimiento de la población mundial (5). Las tasas de mortalidad estandarizadas por edad de la EPOC son más altas en las regiones más pobres. Teniendo en cuenta que estos lugares tienen tasas de tabaquismo relativamente bajas y niveles relativa-mente bajos de obstrucción del flujo aéreo, esto parece una para-doja a primera vista. Sin embargo, la distribución es muy similar a la prevalencia de la CVF baja.

La obstrucción del flujo aéreo es, por el contrario, más común en regiones con una alta prevalencia del consumo de cigarrillos. La mortalidad EPOC está estrechamente relacionada con la preva-lencia de una CVF baja, lo que a su vez se asocia a la pobreza.

La mortalidad por asma es menos común que la mortalidad por EPOC, pero también es relativamente más común en las zonas más pobres. La muerte por asma aumenta notablemente con la edad y es más común entre los adultos mayores que en los niños a pesar de ser poco frecuente. De nuevo, esto contrasta con la pre-valencia del asma en los adultos, que es más alta en las regiones de altos ingresos. La alta prevalencia de muertes por asma en países pobres puede ser debida a dificultades de acceso a los servicios de salud o problemas de autogestión. (6)

En las zonas con altos ingresos, la mortalidad por asma, que es predominantemente un problema de adultos, se ha reducido sus-tancialmente en las últimas décadas con la difusión de las nuevas guías de tratamiento que hacen hincapié en el uso de esteroides inhalados para controlar la enfermedad. Aunque las tasas de mor-talidad se han reducido, la prevalencia de atopia ha ido en au-mento en Europa Occidental. Los cambios en la prevalencia de sibilancias en los adultos han sido más variados y pueden haber sido influenciados por la reducción del consumo de tabaco y el aumento en el uso de esteroides inhalados. (7)

En conclusión, a medida que la población mundial aumenta en edad, la carga de las enfermedades pulmonares crónicas se-guirá aumentando, con un mayor número de personas disca-pacitadas y un mayor número de muertes atribuibles a estas condiciones.

Es probable que esto sea un problema para todas las regiones del mundo. Sin embargo, estos cambios tienden a ser mucho más rápidos y mucho más difíciles de abordar en países de bajos recursos, donde se requiere de una importante inversión en in-vestigación para entender por qué estas condiciones son res-ponsables de una gran proporción de la carga de la enfermedad en estos países y para encontrar modelos apropiados de aten-ción que sean rentables, asequibles y aceptables para la pobla-ción local.

Bibliografía

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for Diagnosis, Management, and Prevention of COPD. Bethesda, MD, USA: GOLD, 2011
2. Pedone C et al. Association of reduced total lung capacity with mortality and use of health services. *Chest* 2012; 141(4): 1025-30.
3. Pellegrino R et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005; 26(5): 948-68
4. Holland WW et al. A comparison of two respiratory symptoms questionnaires. *Br J Prev Soc Med* 1966; 20(2): 76-96
5. Lozano R et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012 Dec 15;380(9859):2095-128
6. Mohan G et al. A confidential enquiry into deaths caused by asthma in an English health region: implications for general practice. *Br J Gen Pract* 1996; 46(410): 529-32.
7. de Marco R et al. Trends in the prevalence of asthma and allergic rhinitis in Italy between 1991 and 2010. *Eur Respir J* 2012; 39(4): 883-92.



Comentario del experto

La revisión de los datos epidemiológicos de las enfermedades crónicas es un requisito fundamental para conocer el tamaño del problema en la población y diseñar estrategias para combatir sus causas y consecuencias. Históricamente, y comparadas con el amplio conocimiento poblacional de estudios del cáncer, las enfermedades cardiovasculares u otras, las enfermedades respiratorias en general y la EPOC en particular, han recibido escasa atención, y se considera que la EPOC sigue siendo una gran desconocida. A pesar de los múltiples avances médicos en su diagnóstico, manejo y tratamiento alcanzados durante la última década, la investigación sobre la carga global de esta enfermedad y sus costes asociados es deficitaria y se circunscribe mayoritariamente a estudios puntuales o locales, muchos de ellos ya desfasados. En comparación con otras enfermedades crónicas también asociadas al envejecimiento y el consumo de tabaco.

Es de esperar que el estudio GBD, por sus siglas en inglés de Global Burden of Disease, (1) o Estudio de la Carga Mundial de

Enfermedad, iniciativa del Banco Mundial, la OMS, la Fundación Melinda y Bill Gates, y la Universidad de Harvard, genere próximamente una serie de publicaciones específicas sobre EPOC, desgranando cifras tales como que se estima que actualmente hay en el mundo al menos 328 millones de personas con EPOC. También, de los 50,5 millones de muertes que se produjeron en el año 1990, dos millones fueron por EPOC, y se estima que para el año 2020, de los 68,3 millones de muertes predecibles, 11,9 millones serán de causa respiratoria, y se espera un especial incremento en la EPOC, la tuberculosis y el cáncer de pulmón. La traslación de estos datos de epidemiología clínica para el uso del clínico respiratorio, y las predicciones de carga de enfermedad futura, es una tarea que requiere diálogo y concienciación.

Bibliografía

1. <http://www.healthdata.org/gbd>



Resumen del artículo

Oportunidades para el diagnóstico de EPOC en la atención habitual del Reino Unido: estudio clínico de cohorte retrospectivo

Lancet Respir Med. 2014 Apr;2(4):267-76

Jones RC, Price D, Ryan D, Sims EJ, von Ziegenweidt J, Mascarenhas L, Burden A, Halpin DM, Winter R, Hill S, Kearney M, Holton K, Moger A, Freeman D, Chisholm A, Bateman ED; Respiratory Effectiveness Group.

Un diagnóstico precoz de la EPOC es vital para reducir los daños graves e irreversibles en el momento en el que los síntomas ya están presentes y se realiza el diagnóstico de esta enfermedad. (1)

Las principales guías y los documentos estratégicos afirman que el diagnóstico precoz, combinado con intervenciones eficaces, puede reducir la carga y el coste financiero de la EPOC sintomática. Sin embargo, no existe consenso en los mecanismos precisos a través de los cuales se puede conseguir esto. (1,2)

En este estudio británico se realizó un análisis retrospectivo con datos de un grupo de más de 38.000 pacientes con EPOC, entre 1.990 y 2009, desde 2 años hasta un máximo de 20 años antes del diagnóstico y un año después. La edad de los participantes fue de 40 años o más.

Se evaluaron los patrones de uso de servicios de salud y las comorbilidades de la EPOC antes de su diagnóstico, ya que éstos serán indicativos de las oportunidades perdidas para el diagnóstico de EPOC y así poder establecer futuras estrategias de detección precoz de estos casos.

Según los resultados de este estudio se están perdiendo oportunidades para diagnosticar la EPOC tanto en Atención Primaria como en Atención Secundaria, a pesar de la alta frecuencia de oportunidades existentes, particularmente durante los 5 años inmediatamente anteriores al diagnóstico.

La prevalencia de las comorbilidades concordantes, tales como: diabetes, enfermedad cardiovascular, reflujo gastroesofágico, rinitis alérgica, sinusitis, depresión o ansiedad y dolor crónico, en el momento del diagnóstico de la EPOC se ha incrementado significativamente.

En atención primaria se debe considerar la espirometría en aquellos pacientes de 40 años o mayores, fumadores actuales o exfumadores que presenten síntomas del tracto respiratorio inferior, con alguna radiografía de tórax o con síntomas respiratorios.

La gestión centrada en el paciente implica la evaluación de las comorbilidades presentes y potenciales para maximizar las oportunidades de diagnóstico de la EPOC. (3)

En este estudio las mujeres habían perdido más oportunidades en Atención Primaria que los varones, esto podría ser debido a que los médicos generales son menos propensos a sospechar EPOC en mujeres que en hombres.

Una mayor prevalencia de comorbilidad se asoció con una menor obstrucción de las vías aéreas en el momento del diagnóstico. Esto sugiere que la presencia de comorbilidades previamente al diagnóstico de EPOC, conducen al propio diagnóstico ya que los pacientes son más propensos a visitar al médico y con ello un aumento de las oportunidades de identificar los síntomas y llegar a un diagnóstico definitivo. De forma contraria, este mismo efecto podría llevar a mayor progresión de la enfermedad presente en las personas con EPOC y menor número de comorbilidades, ya que visitan al médico con menos frecuencia y se disminuyen las oportunidades para el diagnóstico.

La disminución de la función pulmonar parece ser más pronunciada en las primeras etapas de la enfermedad (4) lo que indica que las oportunidades para el diagnóstico de la EPOC deben tomarse tan pronto como sea posible.

El diagnóstico de EPOC debe incluir la evaluación clínica y la estratificación y debe ser confirmado por espirometría post-broncodilatador realizado por personal sanitario capacitado y mediante dispositivos adecuados. (5)

Según este estudio se sugiere que los resultados podrían mejorarse cuando se adopte un enfoque centrado en la persona y la gestión de la enfermedad, incluyendo los datos relacionados o comorbilidades y los no relacionados.

Lo que se propone en este estudio es que un médico debe tener acceso a toda la información del paciente actual y pasada. La implementación de mecanismos para que la información clínica de un paciente sea compartida con los médicos de familia es esencial si se quiere mejorar el diagnóstico de EPOC.

Bibliografía

1. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Adults in Primary and Secondary Care [Internet]. National Clinical Guideline Centre (UK). London: Royal College of Physicians (UK); 2010 Jun. National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance .
2. Qaseem A et al. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *Ann Intern Med*. 2011 Aug 2;155(3):179-91.
3. Barnett K et al. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet*. 2012 Jul 7;380(9836):37-43
4. Jones R et al. Optimising pharmacological maintenance treatment for COPD in primary care. *Prim Care Respir J*. 2011 Mar;20(1):33-45
5. Levy ML et al. Diagnostic spirometry in primary care: Proposed standards for general practice compliant with American Thoracic Society and European Respiratory Society recommendations: a General Practice Airways Group (GPIAG) document, in association with the Association for Respiratory Technology & Physiology (ARTP) and Education for Health. *Prim Care Respir J*. 2009 Sep;18(3):130-47



Comentario del experto

El artículo de Rupert Jones y colaboradores titulado "Oportunidades para el diagnóstico de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en la atención primaria y secundaria en el Reino Unido: un estudio retrospectivo de una cohorte clínica", forma parte de la iniciativa *Respiratory Effectiveness Group* (REG) (1), cuyo objetivo es incorporar evidencia de la "vida real" en las decisiones en Medicina Respiratoria, ya sea de la representatividad de los pacientes respiratorios como de la efectividad y seguridad real de los fármacos respiratorios en el tratamiento habitual de los EPOC.

El infradiagnóstico de la EPOC es un problema universal, que afecta a alrededor del 80% de las poblaciones, o más, y con múltiples causas (2,3). En este caso, Rupert Jones lidera una investigación compleja y sofisticada, y el artículo en sí no es fácil de leer, aunque sus conclusiones son contundentes. Mediante la combinación de una década de datos de dos bases de datos británicas, *General Practice Research Database* y *Optimum Patient Care Research Database*, los investigadores reconstruyeron la fecha del diagnóstico médico de EPOC (incidencia de un nuevo caso clínico) y la historia de los determinantes para llegar a este nuevo diagnóstico. La relevancia de este nuevo análisis radica en que pudieron investigar hasta 20 años retrospectivamente, y determinar las oportunidades perdidas para un diagnóstico más precoz de EPOC.

Por ejemplo, en los pacientes finalmente confirmados como EPOC, había un incremento de las consultas en Atención Primaria por trastornos inespecíficos de vías respiratorias bajas (infecciosos o no) ya 10-15 años antes, estando incluso incrementadas aquellas consultas de vías respiratorias inferiores que requirieron un tratamiento con antibióticos o esteroides orales; incluso entre 5 y 10 años antes se realizaron múltiples radiografías de tórax, aunque no se realizaron suficientemente espirometrías para confirmación o exclusión de EPOC. En particular, en los 2 años antes del diagnóstico, de 6,897 pacientes que habían tenido una radiografía de tórax, solamente un tercio 2,296 (33%) también tenían una espirometría. Muchas pues fueron las oportunidades perdidas para un diagnóstico y tratamiento más precoz, y se analizan las comorbilidades acompañantes y errores diagnósticos varios, en todos los niveles.

Los autores, de manera práctica, sugieren una estrategia de hallazgo de casos (*case-finding*) más rentable que un cribado en la población general atendida en Primaria. Este hallazgo de casos EPOC debería centrarse en tres poblaciones:

1. todos los pacientes mayores de 40 años con un diagnóstico de asma y que fuman en la actualidad;
2. todos los fumadores mayores de 40 años que reciben recetas para tratamiento de sus vías respiratorias inferiores;
3. y el seguimiento de las recomendaciones ya existentes en fumadores mayores de 40 años con síntomas respiratorios, especialmente en los hombres.

En este último grupo, y como confirmatorio para el hallazgo de casos EPOC, muy recientemente se han publicado los resultados del ensayo poblacional TargetCOPD (4), en el que 74.818 pacientes sin diagnóstico de EPOC de 54 centros de Atención Primaria británicos fueron asignados al azar a ser cribados mediante un cuestionario postal y personal más espirometría, o el cuidado habitual. En sólo 1 año, se detectó EPOC en 4% del grupo de investigación en comparación sólo con un 1% en el grupo de terapia habitual (odds ratio [OR] 7.45 IC del 95% [4.80-11.55], $p < 0.0001$). Además, la búsqueda activa de casos fue más rentable que el diagnóstico oportunista (333 £ vs 376 £ por caso detectado, respectivamente).

Bibliografía

1. <http://effectivenessevaluation.org> [acceso el 27 de julio de 2016]
2. Soriano JB, Zielinski J, Price D. Screening for and early detection of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2009; 374: 721-32.
3. Lamprecht B, Soriano JB, Studnicka M, Kaiser B, Vanfleteren LE, Gnatiuc L, Burney P, Miravittles M, García-Río F, Akbari K, Ancochea J, Menezes AM, Perez-Padilla R, Montes de Oca M, Torres-Duque CA, Caballero A, González-García M, Buist S; BOLD Collaborative Research Group, the EPI-SCAN Team, the PLATINO Team, and the PREPOCOL Study Group; BOLD Collaborative Research Group the EPI-SCAN Team the PLATINO Team and the PREPOCOL Study Group. Determinants of underdiagnosis of COPD in national and international surveys. *Chest* 2015;148:971-85.
4. Jordan RE, Adab P, Sitch A, Enocson A, Blissett D, Jowett S, PhD, et al. Targeted case finding for chronic obstructive pulmonary disease versus routine practice in primary care (TargetCOPD): a cluster-randomised controlled trial. Published Online: 18 July 2016 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30149-7](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30149-7).



Bibliografía complementaria de alto impacto científico

1. Anthonisen NR et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med.* 1987 Feb;106(2):196-204.
2. ATS/ERS Task Force on Pulmonary Rehabilitation. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Key Concepts and Advances in Pulmonary Rehabilitation *Am J Respir Crit Care Med.* 2013 Oct 15;188(8):e13-64
3. Bestall JC et al. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 1999 Jul;54(7):581-6.
4. Brochard L et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 1995 Sep 28;333(13):817-22.
5. Buist AS et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet.* 2007 Sep 1;370(9589):741-50.
6. **Burney P et al. The global burden of chronic respiratory disease in adults. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2015 Jan;19(1):10-20.**
7. Calverley. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial *Lancet* 2003;449-56
8. Calverley P et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2003 Feb 8;361(9356):449-56.
9. Calverley PM et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2007 Feb 22;356(8):775-89.
10. **Celli BR. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2004 Mar 4;350(10):1005-12.**
11. Celli BR et al. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J.* 2004 Jun;23(6):932-46.
12. Connors AF Jr et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments) *Am J Respir Crit Care Med.* 1996 Oct;154(4 Pt 1):959-67.
13. Donaldson GC et al. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2002 Oct;57(10):847-52.
14. Gan WQ et al. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax.* 2004 Jul;59(7):574-80.
15. Hurst JR et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2010 Sep 16;363(12):1128-38
16. Jones PW et al. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's Respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis.* 1992 Jun;145(6):1321-7.
17. Keatings VM et al. Differences in interleukin-8 and tumor necrosis factor-alpha in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996 Feb;153(2):530-4.
18. Mannino. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *Lancet* 2007 370(9589):765-73
19. **Miravittles M et al. Spanish COPD Guidelines (GesEPOC): pharmacological treatment of stable COPD. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery. *Arch Bronconeumol.* 2012 Jul;48(7):247-57.**
20. Pauwels RA et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 Apr;163(5):1256-76.
21. Rabe KF et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007 Sep 15;176(6):532-55
22. Seemungal TA et al. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998 May;157(5 Pt 1):1418-22.
23. Siafakas NM et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The European Respiratory Society Task Force. *Eur Respir J.* 1995 Aug;8(8):1398-420.
24. Tashkin DP et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2008 Oct 9;359(15):1543-54.
25. **Vestbo J et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013 Feb 15;187(4):347-65**
26. **Jones et al. Opportunities to diagnose chronic obstructive pulmonary disease in routine care in the UK: a retrospective study of a clinical cohort. *Lancet Respir Med* 2014; 2:267-76.**

* en negrita destacadas las publicaciones comentadas previamente



Resumen del artículo

Hipertensión Pulmonar Primaria. Un estudio prospectivo nacional.

Ann Intern Med. 1987 Aug; 107(2):216-23.

Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Koerner SK, Levy PC, Reid LM, Vreim CE, Williams GW; Bethesda, Maryland

El reconocimiento de la enfermedad vascular pulmonar como causa primaria de la hipertensión pulmonar se atribuyó por primera vez en Romberg en 1891(1) en un caso clínico de un paciente con hipertensión pulmonar inexplicable. En 1951, Dresdale et al. (2) recopilaron datos de 39 pacientes con hipertensión pulmonar inexplicable y acuñaron el término hipertensión pulmonar primaria (HPP) para describir la condición. Término que se ha venido utilizando hasta 2008, en que se sustituyó por HAP idiopática. En 1959 se describen las características clínicas de esta enfermedad en una serie de 17 pacientes (3), y en 1971 ya se habían reportado más de 600 casos.

Aunque la presentación clínica básica de la HPP está bien documentada, todavía quedan preguntas en relación a la epidemiología, patogénesis, historia natural y tratamiento de esta enfermedad.

En 1973 la Organización Mundial de la Salud se reunió para revisar el estado del conocimiento sobre las características epidemiológicas, clínicas y patológicas de la HPP y propuso que se realizara un estudio colaborativo multicéntrico en estos pacientes (4).

En 1981 se inicia un registro de pacientes diagnosticados de HPP a nivel nacional recopilando datos de 32 centros de Estados Unidos. Los objetivos del registro fueron obtener y evaluar los datos sobre la historia natural, la patogénesis y el tratamiento de la hipertensión pulmonar primaria, con la esperanza de que pudieran surgir nuevas estrategias que permitieran la detección temprana de la enfermedad y el desarrollo de un enfoque terapéutico racional.

El registro nacional contó con los datos de 187 pacientes con una media de 36 ± 15 años de edad y una proporción mujer/hombre 1,7:1.

El intervalo de aparición de los síntomas hasta el diagnóstico definitivo fue de 2 años. Una característica común en los pacientes con HPP es que en el momento en que se realiza el diagnóstico, los pacientes tienen cambios clínicos y hemodinámicos de hipertensión pulmonar severa. Los síntomas más frecuentes fueron: dis-

nea (60%), fatiga (19%), y síncope (o similar) (13%), fenómeno de Raynaud (10% de los cuales el 95% eran mujeres) y anticuerpos antinucleares positivos, en el 29% (69% mujeres).

Los estudios de función pulmonar mostraron leve restricción de la capacidad vital forzada (82% del valor teórico), reducción de la capacidad de difusión del CO (monóxido de carbono) (DLCO), hipoxemia con alcalosis respiratoria crónica. La media de la presión auricular derecha fue de $9,7 \pm 6$ mmHg, presión arterial pulmonar media 60 ± 14 mm Hg. La presión de la aurícula derecha y el índice cardíaco fueron anormales en el 72% y el 71% de los pacientes, respectivamente, y se asociaron con los síntomas clínicos de la clase funcional de la New York Heart Association. Estas variables hemodinámicas reflejan la supervivencia de los pacientes con HPP.

El registro confirma que la HPP puede ocurrir relativamente tarde en la vida, con el 9% de los pacientes diagnosticados a los 60 o más años de edad. La incidencia de casos familiares fue del 6,4%. Curiosamente, en casi el 6% de los pacientes, la radiografía de tórax, ecocardiograma y electrocardiograma fueron relativamente normales a pesar de la hipertensión pulmonar significativa, lo que pone de relieve la falta de sensibilidad de estas pruebas en algunos pacientes.

Los datos no muestran una causa común para la HPP. Ni el embarazo ni el uso de anticonceptivos orales parecían ser factores etiológicos ya que su frecuencia fue similar a la presentada en la población general. No se detectaron casos aparentes relacionados con consumo de drogas.

Este registro proporciona características demográficas y clínicas de un gran número de pacientes con hipertensión pulmonar primaria. Estos datos muestran que la enfermedad no se diagnostica generalmente hasta que mediante un examen físico, pruebas de laboratorio, o evaluaciones hemodinámicas de la circulación pulmonar se detectan las anomalías avanzadas. Aunque no existe un tratamiento curativo para la HPP, se hace hincapié en la necesidad de centrarse en las estrategias de hacer un diagnóstico temprano antes de que ocurran estas alteraciones avanzadas.

Bibliografía

1. Romberg E. Veber Sklerose der Lungenarterien. *Deutsch Arch Klin Med* 1981;48: 197-204.
2. Dresdale DT et al. Primary pulmonary hypertension. I. Clinical and hemodynamic study. *Am J Med.* 1951 Dec;11(6):686-705.
3. Wood P. Pulmonary hypertension with special reference to the vasoconstrictive factor. *Br Heart J.* 1958 Oct;20(4):557-70.
4. Hatano S et al Eds Primary Pulmonary Hypertension: Report on a WHO Meeting. Geneva: World Health Organization; 1975:7-45.



Comentario del experto

La hipertensión pulmonar de causa no explicada, anteriormente denominada primaria, es una enfermedad relativamente joven, de la cual los primeros casos se publicaron en 1951. El artículo de Stuart Rich y colaboradores (1) presenta los resultados obtenidos en el primer registro multicéntrico efectuado en Estados Unidos, bajo los auspicios de los *National Institutes of Health* (NIH). El registro, que incluyó de forma prospectiva 187 pacientes diagnosticados de "hipertensión pulmonar primaria" (HPP) reclutados en 32 centros durante los años 1981 a 1985, representa el primer esfuerzo para sistematizar la enfermedad y definir sus características clínicas y pronóstico.

Los registros multicéntricos constituyen una fuente importante de información clínica y epidemiológica en la hipertensión pulmonar, puesto que nos permiten conocer la historia natural de la enfermedad, sus formas de presentación clínica y el impacto de las intervenciones terapéuticas sobre el pronóstico. El registro de los NIH (1) es el primero de un conjunto de registros que configuran el conocimiento clínico actual de la enfermedad. En la actualidad disponemos de varios registros de ámbito nacional procedentes de Francia (2), Estados Unidos (3), Reino Unido (4) y España (5), entre otros. Estos registros constituyen una excelente fuente de información clínica que facilita el análisis de subgrupos, la comparación de las características epidemiológicas y de manejo clínico entre países.

La comparación de los registros actuales con el registro seminal de los NIH (1) nos permite comprobar cómo han evolucionado algunos aspectos de la enfermedad, mientras que otros permanecen prácticamente invariables. La anteriormente denominada HPP actualmente incluye los diagnósticos de hipertensión arterial pulmonar (HAP) idiopática, HAP hereditaria y HAP asociada al consumo de fármacos o tóxicos. Algunos aspectos del perfil clínico de los pacientes han variado en estas tres décadas. Por ejemplo, mientras que la edad media de los pacientes con HPP en la década de los 80 era de 36 años, en los registros actuales oscila entre los 48 y los 52 años (6). Por el contrario, otros aspectos permanecen igual o incluso han empeorado. En el estudio de Rich y cols. (1) el tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico fue de 2 años, cifra inferior a la observada en el registro español de hipertensión arterial pulmonar (REHAP), que fue de 3.5 años (5). Asimismo, en el registro NIH el 75% de los pacientes estaban en clase funcional (CF) III-IV al diagnóstico, cifra similar a la observada en el registro REHAP (69%) (5).

El registro NIH también permitió evaluar la supervivencia de los pacientes con HPP, identificar los factores asociados con el pronóstico e incluso formular una ecuación predictiva de la supervivencia (7), que incluía la presión arterial pulmonar media (PAPm), la presión de aurícula derecha (PAD) y el índice cardiaco (IC). Es interesante constatar que algunos de estos parámetros, en especial los relacionados con la función ventricular derecha (IC y PAD) siguen siendo marcadores pronósticos robustos de supervivencia en la HAP (8,9).

La supervivencia media de los pacientes incluidos en el registro NIH fue de 2.8 años desde el diagnóstico (34% a los 5 años). Afortunadamente, la supervivencia actual de los pacientes con HAP idiopática es significativamente superior, oscilando entre el 61% y el 68% a los 5 años del diagnóstico, en los países en los que se dispone de tratamientos específicos para la HAP (6). Es de interés constatar que en los países en los que aún no se dispone de estos fármacos específicos (por ejemplo, China), la supervivencia de los pacientes con HAP sigue siendo francamente baja (21% a los 5 años) (10). Todo ello nos permite constatar el impacto favorable que ha tenido la introducción de la terapia específica en el tratamiento de la HAP.

En definitiva, el artículo de Rich y cols. (1) merece ser destacado como uno de los más relevantes en el campo de la hipertensión pulmonar, puesto que es el primero que caracteriza detalladamente lo que hoy en día conocemos como HAP, aportando características clínicas, funcionales y hemodinámicas. Asimismo, proporciona por primera vez información sobre la supervivencia de los pacientes, que todavía hoy sirve de referencia para valorar el impacto clínico que ha tenido el tratamiento de la enfermedad con fármacos específicos para HAP.

Bibliografía

- Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Koerner SK. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 1987;107:216-223.
- Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1023-1030.
- Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG, Krichman AM, Farber HW, Frost AE, et al. Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry. *Chest* 2010;137:376-387.
- Ling Y, Johnson MK, Kiely DG, Condliffe R, Elliot CA, Gibbs JS, et al. Changing demographics, epidemiology, and survival of incident pulmonary arterial hypertension: results from the pulmonary hypertension registry of the United Kingdom and Ireland. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:790-796.
- Escribano-Subias P, Blanco I, Lopez-Meseguer M, Lopez-Guarch CJ, Roman A, Morales P, Castillo-Palma MJ, Segovia J, Gomez-Sanchez MA, Barbera JA. Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry. *Eur Respir J* 2012;40:596-603.
- McGoon MD, Benza RL, Escribano-Subias P, Jiang X, Miller DP, Peacock AJ, et al. Pulmonary arterial hypertension: epidemiology and registries. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:D51-D59.
- D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Kernis JT. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991;115:343-349.
- Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J* 2015;46:903-975.
- Nickel N, Golpon H, Greer M, Knudsen L, Olsson K, Westerkamp V, Welte T, Hoepfer MM. The prognostic impact of follow-up assessments in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2012;39:589-596.
- Jing ZC, Xu XQ, Han ZY, Wu Y, Deng KW, Wang H, et al. Registry and survival study in chinese patients with idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2007;132:373-379.



Resumen del artículo

Expresión de endotelina-1 en los pulmones de los pacientes con Hipertensión Pulmonar

N Engl J Med. 1993 Jun 17;328(24):1732-9.

Giaid A1, Yanagisawa M, Langleben D, Michel RP, Levy R, Shennib H, Kimura S, Masaki T, Duguid WP, Stewart DJ

La hipertensión pulmonar (HP) es una enfermedad progresiva, que se caracteriza por un aumento en la resistencia vascular pulmonar que en última instancia conduce a la insuficiencia cardíaca derecha y la muerte. Aunque los factores de iniciación pueden diferir ampliamente en los pacientes con causas primarias o secundarias, puede haber vías comunes de progresión que reflejen una gama limitada de respuesta vascular a una lesión. La proliferación de células musculares lisas (CML) vasculares en la capa media y frecuentemente en la íntima es común en muchas formas de HTP aunque se desconocen todavía los mecanismos por los que se desencadena o perpetúa esta proliferación (1).

El engrosamiento de la íntima y la media resultante puede reducir el calibre de los vasos y ocluir pequeños canales vasculares. Por otra parte, la vasoconstricción también puede contribuir a aumentos inadecuados en la resistencia vascular pulmonar en muchos pacientes con HP (2).

Se ha reconocido que el endotelio vascular juega un papel crucial en la regulación local de la función de las células de músculo liso (3,4). En condiciones fisiológicas, el endotelio produce una variedad de mediadores vasodilatadores, que mantienen un nivel adecuado de tono vascular y previenen de la proliferación de células de músculo liso (5,6). En condiciones patológicas, sin embargo, el endotelio se puede activar y secretar factores que producen vasoconstricción profunda.

La endotelina-1 (ET-1) es un péptido vasoconstrictor potente derivado del endotelio, con importantes propiedades mitogénicas. Por lo tanto, se ha sugerido que la ET-1 puede contribuir al aumento del tono arterial o la proliferación de CML en pacientes con HP (1,5).

Se realiza un estudio con muestras obtenidas de 28 pacientes con diagnóstico clínico de HP. Los pacientes se dividieron en dos grupos según las características clínicas e histopatológicas. El grupo 1 (n=11 con Arteriopatía Pulmonar Plexogénica grado 4 a 6) de los cuales 7 tenían diagnóstico clínico de HP Primaria según los criterios NHLBI (Instituto Nacional del Corazón, los Pulmones y la Sangre) (6). El grupo 2 (n=17) con causas secundarias de HP y arteriopatía pulmonar \leq grado 3.

Los resultados de este estudio proporcionan evidencia directa del aumento de la producción local de la ET-1 en la HP dando ex-

plicación a observaciones anteriores de un aumento de los niveles circulantes de ET-1 en pacientes con este trastorno (7). La expresión de la ET-1 se encontró en los vasos que fueron más afectados por las anomalías morfológicas de la HP. Además, la expresión de ET-1 en las células epiteliales alveolares, fue vista casi exclusivamente en pacientes con fibrosis pulmonar, aumentando la posibilidad de que el aumento de la producción de ET-1 pueda estar implicada en la patogénesis de una amplia gama de enfermedades pulmonares asociadas con la proliferación celular. Aunque la expresión de ET-1 en los pulmones de los pacientes con HP no prueba una relación causa-efecto, tal relación es biológicamente plausible.

La diferencia entre los niveles de ET-1 en pacientes con HP y los controles fueron sorprendentes, a pesar de poder ser cualificada de forma sólo semicuantitativa.

Al igual que en un informe anterior (8), había poca expresión de endotelina-1 en el pulmón adulto normal o en los vasos pulmonares de los pacientes con enfermedad pulmonar, pero sin HP.

La inmunotinción más intensa de ET-1 se encontró en el endotelio vascular de los pacientes con arteriopatía pulmonar plexogénica (grados 4 a 6), muchos de los cuales tenían hallazgos clínicos compatibles con el diagnóstico de HP según criterios de NHLBI. (6)

Estos hallazgos proporcionan nuevas pruebas convincentes que apoyan la opinión de que la ET-1 contribuye a la alteración vascular de HP. La expresión de este péptido mitogénico en las células epiteliales alveolares de pacientes con fibrosis pulmonar plantea la posibilidad de que la ET-1 tiene un papel más amplio en las enfermedades pulmonares asociadas a una proliferación celular o fibrosis.

El presente estudio proporciona información nueva e importante acerca de las alteraciones en la síntesis y distribución en los tejidos de la ET-1 en las enfermedades pulmonares humanas, que es un requisito esencial para desentrañar su importancia biológica.

Bibliografía

1. Wagenvoort CA. Grading of pulmonary vascular lesions -- a reappraisal. *Histopathology* 1981;5(6):595-8.
2. Wood P. Pulmonary hypertension with special reference to the vasoconstrictive factor. *Br Heart J* 1958;20(4):557-570.
3. Furchgott RF et al. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle to acetylcholine. *Nature* 1980;288(5789):373-376.
4. Furchgott RF et al. Endothelium-derived relaxing and contracting factors. *FASEB J* 1989;3(9):2007-2018.
5. Dubin D et al. Endothelin, a potent vasoconstrictor, is a vascular smooth muscle mitogen. *J Vasc Biol Med* 1989;1:150-154.
6. Rich S et al. Primary pulmonary hypertension: a national prospective study. *Ann Intern Med* 1987;107(2):216-223.
7. Stewart DJ et al. Increased plasma endothelin-1 in pulmonary hypertension: marker or mediator of disease? *Ann Intern Med* 1991;114(6):464-469.
8. Giaid A et al. Distribution of endothelin-like immunoreactivity and mRNA in the developing and adult human lung. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1991;4(1):50-58.



Comentario del experto

La identificación del endotelio como un elemento clave en la regulación de la homeostasis vascular (1) supuso un cambio radical en la comprensión de la biopatología y fisiopatología de las enfermedades vasculares, que ha tenido importantes repercusiones en su tratamiento.

Endotelina (ET) es un péptido vasoactivo con potente actividad vasoconstrictora y acción mitógena sobre células musculares lisas descubierto en 1988 (2). Endotelina-1 (ET-1) es la principal isoforma de ET secretada por el endotelio y actúa de forma paracrina o autocrina sobre las células adyacentes (endoteliales o musculares lisas).

En un estudio preliminar Cernacek y Stewart (3) demostraron que los niveles plasmáticos de ET-1 estaban aumentados en distintas enfermedades cardiovasculares, incluida la hipertensión pulmonar. El estudio de Giaid y colaboradores (4) demuestra que en pacientes con diversos tipos de hipertensión pulmonar existe un aumento de la expresión de ET-1 en las células endoteliales de las arterias pulmonares. La expresión de ET-1 se correlacionaba con el grado de remodelado vascular y la resistencia vascular pulmonar. Estos hallazgos sugieren que ET-1 puede jugar un papel patogénico en la hipertensión pulmonar y puede constituir una diana potencial para su tratamiento.

Los antagonistas de los receptores de endotelina (AREs) son los agentes más empleados para contrarrestar los efectos de ET-1. En 2001 se publicó el primer ensayo clínico controlado con el antagonista dual de los receptores A y B de ET-1 bosentan en pacientes con hipertensión pulmonar (5). Un año más tarde se publicó el ensayo clínico pivotal con bosentan en 213 pacientes con hipertensión arterial pulmonar (HAP) (6). Poco tiempo después bosentan fue autorizado por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y por la *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos para el tratamiento de la HAP. Esta autorización representó un gran cambio en el manejo de la HAP, ya que pasó de ser una enfermedad cuyas únicas alternativas terapéuticas eran el trasplante pulmonar o la infusión intravenosa continua de epoprostenol, a ser una enfermedad tratable con un fármaco oral. Con posterioridad aparecieron nuevos AREs, como sitaxsentan y ambrisentan, que son antagonistas selectivos de los receptores A de ET-1. La ventaja potencial del antagonismo selectivo sobre el receptor A es que no se bloquea la acción de ET-1 sobre el receptor B, que en la célula endotelial da lugar a la síntesis de óxido nítrico con efecto (NO) vasodilatador. Sitaxsentan fue retirado del mercado en 2010 por la aparición de algunos casos fatales de toxicidad hepática. Más recientemente la EMA y la FDA han autorizado un nuevo ARE dual, macitentan, que presenta la ventaja de no tener toxicidad hepática y mejorar la morbi-mortalidad en pacientes con HAP, efecto demostrado en un ensayo clínico efectuado en 742 pacientes tratados durante 96 semanas (7). Actualmente, el tratamiento con AREs constituye uno de los pilares principales del tratamiento farmacológico de la HAP (8).

Esta evolución pone de manifiesto la trascendencia del estudio de Giaid y colaboradores (4), puesto que es el que junto con datos experimentales sienta las bases de una de las vías más eficaces de tratamiento de la HAP.

El grupo de Giaid, dos años más tarde, en 1995, publicó un estudio similar evaluando esta vez la expresión vascular de la enzima NO óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS) en pacientes con hipertensión pulmonar (9). La eNOS cataliza la síntesis de NO en la célula endotelial y el estudio de Giaid y Saleh (9) demuestra que su expresión está reducida en las arterias pulmonares de pacientes con hipertensión pulmonar. Óxido nítrico es un potente agente vasodilatador que además tiene acción antiproliferativa celular. La expresión reducida de eNOS en las arterias pulmonares de los pacientes con hipertensión pulmonar abre la vía a explorar tratamientos que contrarresten esta carencia y potencien las acciones biológicas del NO. A día de hoy disponemos de dos tipos de fármacos con este perfil de acción. Por una parte, los inhibidores de fosfodiesterasa-5 (iPDE5), por otra los estimuladores de guanilato ciclasa soluble (sGCS). Ambos actúan sobre guanósín monofosfato cíclico (GMPc), que es la molécula que ejerce la acción vasodilatadora y antiproliferativa del NO. Los iPDE5 actúan sobre las fosfodiesterasas que degradan GMPc convirtiéndolo en GMP. Los sGCS activan la sGC que cataliza la conversión de guanósín trifosfato (GTP) a GMPc. Actualmente, iPDE5, como sildenafil y tadalafil, y sGCS, como riociguat, son fármacos de primera línea empleados en el tratamiento de la HAP (8).

En definitiva, los estudios de expresión de ET-1, y posteriormente de eNOS, en las arterias pulmonares de pacientes con hipertensión pulmonar de Giaid y colaboradores (4,9) han sentado las bases para el desarrollo de fármacos que modulan la acción de agentes vasoactivos endotelio-dependientes, que a día de hoy constituyen los elementos fundamentales en el tratamiento de la HAP.

Bibliografía

1. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;288:373-376.
2. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, Yazaki Y, Goto K, Masaki T. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988;332:411-415.
3. Cernacek P, Stewart DJ. Immunoreactive endothelin in human plasma: marked elevations in patients in cardiogenic shock. *Biochem Biophys Res Commun* 1989;161:562-567.
4. Giaid A, Yanagisawa M, Langblen D, Michel RP, Levy R, Shennib H, Kimura S, Masaki T, Duguid WP, Path FRC, Stewart DJ. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1993;328:1732-1739.
5. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, Robbins IM, Frost A, Tapson VF, Badesch DB, Roux S, Rainisio M, Bodin F, Rubin LJ. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. [see comments]. *Lancet* 2001;358:1119-1123.
6. Rubin LJ, Badesch DB, Barst R, Galie N, Black CM, Keogh A, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002;346:896-903.
7. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galie N, Ghofrani HA, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:809-818.
8. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS); Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J* 2015;46:903-975.
9. Giaid A, Saleh D. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1995;333:214-221.



Resumen del artículo

Comparación de epoprostenol (prostaciclina) por vía intravenosa continua con la terapia convencional para la Hipertensión Pulmonar Primaria

N Engl J Med. 1996 Feb 1;334(5):296-301.

Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, McGoon MD, Rich S, Badesch DB, Groves BM, Tapson VF, Bourge RC, Brundage BH, Koerner SK, Langleben D, Keller CA, Murali S, Uretsky BF, Clayton LM, Jöbsis MM, Blackburn SD, Shortino D, Crow JW; Primary Pulmonary Hypertension Study Group

Las alteraciones hemodinámicas de la hipertensión pulmonar primaria (HPP) se describieron hace 40 años y han sido consideradas como una enfermedad progresiva que suele ser refractaria al tratamiento (1). Se caracteriza por la elevación progresiva de la presión de la arteria pulmonar y de la resistencia vascular, produciendo en última instancia, la insuficiencia ventricular derecha y la muerte. (2,3) Se han utilizado una variedad de tratamientos, incluyendo vasodilatadores, agentes anticoagulantes, y trasplante pulmonar o de corazón y pulmón, pero ninguno ha llevado a una mejora de la tasa de supervivencia en un ensayo prospectivo, aleatorizado (4, 5,6).

Prostaciclina o prostaglandina I₂ es un vasodilatador de acción corta y potente inhibidor de la agregación plaquetaria que se produce por el endotelio vascular. Las infusiones a corto plazo de epoprostenol (prostaciclina sintética) disminuyen la resistencia vascular pulmonar de una manera dependiente de la dosis en pacientes con HPP y esta respuesta se ha utilizado para determinar si se justifica terapia vasodilatadora oral a largo plazo (7).

El objetivo de este estudio fue evaluar los efectos de la infusión continua de epoprostenol sobre la capacidad de ejercicio, calidad de vida, la hemodinámica y la supervivencia en un ensayo abierto, prospectivo, aleatorizado, multicéntrico de 12 semanas en 81 pacientes con HPP grave clase funcional III o IV (NYHA) además del tratamiento convencional (anticoagulantes, vasodilatadores orales, agentes diuréticos, glucósidos cardíacos, y oxígeno suplementario).

Los resultados de este estudio indican que la infusión a corto plazo de epoprostenol reduce la presión de la arteria pulmonar y la resistencia vascular pulmonar en pacientes con HPP, mejorando la capacidad del ejercicio y la supervivencia en aquellos pacientes tratados con epoprostenol además de la terapia convencional, en comparación con los pacientes tratados con terapia convencional sola.

Puede valer la pena investigar el uso de epoprostenol por vía intravenosa continua en pacientes que siguen teniendo síntomas graves a pesar del tratamiento convencional, incluso si no tienen respuesta a corto plazo al epoprostenol o si su condición se ha deteriorado con la terapia convencional.

El epoprostenol es inestable a valores de pH bajos, por lo que no se puede administrar por vía oral, y se necesita una infusión intravenosa continua debido a su corta vida media en la circulación. (8) Aunque el sistema de suministro para la infusión continua es com-

pleja, la mayoría de los pacientes fueron capaces de aprender cómo preparar e inyectar el medicamento. Por lo tanto, la complejidad del tratamiento puede ser compensada por la mejora general de bienestar en la mayoría de los pacientes.

La terapia intravenosa continua de epoprostenol, sin embargo, no carece de complicaciones potencialmente graves (la mayoría de las cuales son atribuibles al sistema de administración), incluyendo infecciones relacionadas con el catéter, trombosis, y la interrupción temporal de la infusión debido a un mal funcionamiento de la bomba. Aunque estos eventos adversos no se asociaron con la muerte en este estudio, son potencialmente peligrosos para la vida y subrayan la necesidad de un modo alternativo de administración del fármaco.

La principal limitación de este estudio fue que no era un ensayo doble ciego, controlado con placebo. Por lo tanto, no podemos excluir completamente la posibilidad de sesgo del investigador o de los pacientes, particularmente con respecto a la capacidad de ejercicio.

Ninguna de las variables hemodinámicas que son predictores de supervivencia (la presión de la arteria pulmonar, presión de la aurícula derecha, el índice cardíaco y la saturación venosa mixta de oxígeno) (5) y ninguno de los marcadores de reactividad vascular pulmonar con test vasodilatador a corto plazo (cambios en la presión de la arteria pulmonar, el índice cardíaco y la resistencia vascular pulmonar) (4) fueron diferentes en ambos grupos.

En conclusión, la infusión intravenosa continua de epoprostenol más terapia convencional para la HPP mejora la hemodinámica, la resistencia al ejercicio, la calidad de vida y la supervivencia frente a terapia convencional sola. A pesar de que no notificaron los efectos a largo plazo del tratamiento en este estudio, una publicación anterior de los mismos investigadores sugiere que los efectos beneficiosos de epoprostenol sobre la hemodinámica y la capacidad de ejercicio persisten con el tratamiento a largo plazo. (9) Cuando el epoprostenol se utiliza como puente para el trasplante, la estabilización hemodinámica del paciente podría bajar las tasas perioratorias de morbilidad y mortalidad. La infusión intravenosa continua de epoprostenol puede ser útil en el tratamiento de la HPP grave cuando es refractaria al tratamiento médico convencional.

Bibliografía

1. Dresdale DT et al. Primary pulmonary hypertension. I. Clinical and hemodynamic study. *Am J Med* 1951;11(6):686-705
2. Rich S et al. Primary pulmonary hypertension: a national prospective study. *Ann Intern Med* 1987;107(2):216-223
3. Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *Chest* 1993;104(1):236-250
4. Rich S et al. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992;327(2):76-81
5. Fuster V et al. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 1984;70(4):580-587
6. Bando K et al. Indications for and results of single, bilateral, and heart-lung transplantation for pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;108(6):1056-65
7. Rubin LJ, Groves BM, Reeves JT, Frosolono M, Handel F, Cato AE. Prostacyclin-induced acute pulmonary vasodilatation in primary pulmonary hypertension. *Circulation* 1982;66(2):334-338
8. Data JL et al. Intravenous infusion of prostacyclin sodium in man: clinical effects and influence on platelet adenosine diphosphate sensitivity and adenosine 3':5'-cyclic monophosphate levels. *Circulation* 1981;64(1):4-12
9. Barst RJ et al. Survival in primary pulmonary hypertension with long-term continuous intravenous prostacyclin. *Ann Intern Med* 1994;121(6):409-415



Comentario del experto

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) idiopática, previamente conocida como hipertensión pulmonar primaria, es una enfermedad grave, con elevada mortalidad. Según los datos del registro NIH, publicados por S. Rich y colaboradores (1), la supervivencia media de los pacientes era de sólo 2.8 años en la década de los 80.

El estudio de Barst y colaboradores (2) abre una nueva era en el tratamiento de la HAP. Cuando se publicó el estudio, en 1996, los únicos tratamientos disponibles eran el trasplante pulmonar o los fármacos calcioantagonistas. Basados en experiencias preliminares con prostaciclina sintética (epoprostenol) administrada por vía intravenosa (i.v.) durante cortos periodos de tiempo (3), Barst y cols. evaluaron el efecto de dicho fármaco en un estudio controlado durante 12 semanas (2). En el estudio se comparó el efecto del tratamiento con epoprostenol, administrado por vía i.v. en infusión continua mediante una bomba portátil a través de un catéter permanente, con el tratamiento convencional. Los pacientes incluidos estaban en una situación de compromiso clínico y hemodinámico severos.

Los resultados del estudio fueron espectaculares, ya que a las 12 semanas no había fallecido ningún paciente del grupo que recibió epoprostenol, mientras que fallecieron el 20% de los pacientes que recibieron tratamiento convencional. El tratamiento con epoprostenol, además, mejoró significativamente la tolerancia al esfuerzo y la hemodinámica pulmonar (2).

El estudio tiene algunas limitaciones metodológicas, la principal de ellas es su diseño abierto, que se justificó porque no se consideró adecuado colocar un catéter permanente para administrar placebo. A pesar de ello, el estudio es un claro pionero en el tratamiento de la HAP y marca el inicio de una nueva era en el tratamiento de la HAP, con el empleo de fármacos que, como epoprostenol, modulan las acciones de agentes vasoactivos dependientes del endotelio. Lo que se ha venido a denominar terapia específica o dirigida de la HAP.

La prostaciclina es sintetizada en la célula endotelial a partir del ácido araquidónico. En la célula muscular lisa vascular, prostaciclina se une al receptor IP y activa la adenil ciclasa, que convierte adenosín trifosfato (ATP) en adenosín monofosfato cíclico (AMPc), que tiene acción vasodilatadora. Epoprostenol es una prostaciclina sintética y sólo puede administrarse por vía i.v., que debe ser en infusión continua, ya que tiene una vida media muy corta, de escasos minutos. Existen otros fármacos análogos de la prostaciclina, o agentes prostanoides, como iloprost y treprostinil, que también se emplean en el tratamiento de la HAP. Iloprost se administra por

vía nebulizada o i.v., mientras que treprostinil puede administrarse por vía subcutánea, i.v. o nebulizada. Recientemente se ha descubierto selexipag, que es un agonista del receptor IP que puede administrarse por vía oral y mejora la evolución clínica en los pacientes con HAP (4).

Los prostanoides constituyen uno de los pilares del tratamiento actual de la HAP con terapia específica, que actúa sobre vías de señalización dependientes del endotelio. Los tratamientos actuales actúan sobre la vía de la endotelina con antagonistas de los receptores de endotelina, la vía del óxido nítrico, con inhibidores de fosfodiesterasa-5 o estimuladores de la guanilato ciclasa soluble, y la de la prostaciclina (prostanoides o agonistas del receptor IP) (5).

El estudio de Barst y cols. (2) es el único que hasta la fecha ha demostrado la disminución de la mortalidad en la HAP con un tratamiento farmacológico. Ningún otro fármaco ha logrado un resultado tan contundente como el que presentan Barst y cols. (2). Existen metaanálisis que indican que los agentes prostanoides mejoran la supervivencia en los pacientes con HAP (6).

En definitiva, el estudio de Barst y cols. (2) abre la vía de la terapia específica en HAP, con epoprostenol i.v.. Los efectos del fármaco, en particular sobre la mortalidad, todavía no han sido superados por ningún otro tratamiento.

Bibliografía

1. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Koerner SK. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 1987;107:216-223.
2. Barst RJ, Rubin LJ, McGoon MD, Caldwell EJ, Long WA, Levy PS. Survival in primary pulmonary hypertension with long-term continuous intravenous prostacyclin. *Ann Intern Med* 1994;121:409-415.
3. Rubin LJ, Mendoza J, Hood M, McGoon M, Barst R, Williams WB, Diehl JH, Crow J, Long W. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial. *Ann Intern Med* 1990;112:485-491.
4. Sitbon O, Channick R, Chin KM, Frey A, Gaine S, Galie N, et al. Selexipag for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med* 2015;373:2522-2533.
5. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J* 2015;46:903-975.
6. Galie N, Corris PA, Frost A, Giris RE, Granton J, Jing ZC, et al. Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:D60-D72.



Resumen del artículo

La Hipertensión Pulmonar Primaria Familiar (gen PPH1) es causada por mutaciones en el gen del receptor de la proteína morfogenética ósea de tipo II

Am J Hum Genet. 2000 Sep;67(3):737-44.

Deng Z, Morse JH, Slager SL, Cuervo N, Moore KJ, Venetos G, Kalachikov S, Cayanis E, Fischer SG, Barst RJ, Hodge SE, Knowles JA

La hipertensión pulmonar primaria familiar (HPPF) es un trastorno autosómico dominante raro ($1/10^5$ - $1/10^6$) que reduce la penetrancia y ha sido asignada a una región del cromosoma 2q33 (locus PPH1). (1, 2, 3)

Se caracteriza por lesiones plexiformes monoclonales de la proliferación de células endoteliales en las arteriolas pulmonares (4). Estas lesiones conducen a presiones elevadas de la arteria pulmonar, insuficiencia ventricular derecha y muerte (5). La enfermedad puede aparecer desde la infancia o a lo largo de la vida, con una media de edad de inicio de 36 años y con una relación de 2:1 entre mujeres/hombres afectados. Sin intervención, la supervivencia media es <3 años después del diagnóstico (6), a pesar de los recientes avances tales como la terapia a largo plazo con prostaciclina (7) y el trasplante (8), han mejorado significativamente la calidad de vida y la posibilidad de supervivencia en algunos pacientes.

Aunque la HPPF es rara, son más comunes los casos secundarios a etiologías conocidas e incluyen aquellos asociados con las drogas supresoras del apetito, incluyendo fentermina-fenfluramina. (9,10)

Se recogen los datos de una serie de familias con HPPF predominantemente blancas de Estados Unidos, Canadá y Europa. En este estudio se investigó la variación genética en la secuencia de codificación de tres genes candidatos cercanos mediante el examen de desnaturalización por cromatografía líquida de alta reso-

lución, de 22 individuos de 19 familias con HPPF y 2 controles normales. Se utilizaron 27 marcadores microsatélites y se construyeron los haplotipos de la enfermedad.

Los dos primeros genes, CD28 y CTLA4, eran candidatos debido a su implicación en la regulación del sistema inmunológico. No se observó variación en el CD28 ni en el CTLA4. El tercer gen candidato fue el gen que codifica la proteína morfogenética ósea (BMP) del receptor tipo II (BMPR2), miembro de la superfamilia del factor beta de transformación del crecimiento (TGF- β).

Los datos del análisis sobre las mutaciones genéticas en las diferentes familias fueron consistentes pero no concluyentes. Los hallazgos de este estudio indican que la vía de señalización de la proteína morfogenética ósea es defectuosa en pacientes con HPPF y puede que implique a las vías de las formas no familiares de esta enfermedad.

Bibliografía

1. Morse JH et al. Mapping of familial primary pulmonary hypertension locus (PPH1) to chromosome 2q31-q32. *Circulation*. 1997 Jun 17;95(12):2603-6.
2. Nichols WC et al. Localization of the gene for familial primary pulmonary hypertension to chromosome 2q31-32. *Nat Genet*. 1997 Mar;15(3):277-80.
3. Deng Z et al. Fine mapping of PPH1, a gene for familial primary pulmonary hypertension, to a 3-cM region on chromosome 2q33. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Mar;161(3 Pt 1):1055-9.
4. Lee SD et al. Monoclonal endothelial cell proliferation is present in primary but not secondary pulmonary hypertension. *J Clin Invest*. 1998 Mar 1;101(5):927-34.
5. Rich S et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med*. 1987 Aug;107(2):216-23.
6. D'Alonzo GE et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med*. 1991 Sep 1;115(5):343-9.
7. Barst RJ et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 1996 Feb 1;334(5):296-301.
8. Pasque MK et al. Single lung transplantation for pulmonary hypertension. Single institution experience in 34 patients. *Circulation*. 1995 Oct 15;92(8):2252-8.
9. Douglas JG et al. Pulmonary hypertension and fenfluramine. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1981 Oct 3;283(6296):881-3.
10. Abenham L et al. Appetite-suppressant drugs and the risk of primary pulmonary hypertension. *International Primary Pulmonary Hypertension Study Group*. *N Engl J Med*. 1996 Aug 29;335(9):609-16.



Comentario del experto

Desde que se realizó el registro de los *National Institutes of Health* (NIH) (1) se sabe que algunos pacientes con hipertensión pulmonar presentan antecedentes familiares de la enfermedad, lo que sugiere que ésta puede tener un origen genético. El artículo de Deng y cols. (2) supone un avance fundamental en este campo porque pone de manifiesto que una proporción elevada de los casos con hipertensión arterial pulmonar (HAP) familiar presentan mutaciones en el gen que codifica el receptor tipo II de la proteína morfogénica del hueso (BMPR2). Este hallazgo fue corroborado, prácticamente de forma simultánea, por otro estudio llevado a cabo por el *International PPH Consortium* (3), que también demuestra la presencia de mutaciones en el gen BMPR2 en familias con HAP.

Actualmente se han identificado más de 300 mutaciones en el gen BMPR2 y se sabe que éstas se presentan en alrededor del 75% de los casos de HAP familiar (4). Ésta mutación también se observa en el 25% de los casos HAP idiopática de presentación esporádica. Todo ello indica que el origen genético de la enfermedad es más frecuente de lo que se consideraba anteriormente.

Con posterioridad al estudio de Deng y cols. (2) se han dado a conocer la presencia de mutaciones del gen que codifica ALK1 o ACVRL1 (*activin A receptor type II-like kinase-1*) en los casos de asociación de HAP con la telangiectasia hemorrágica hereditaria (5). BMPR2 y ALK1 pertenecen a la superfamilia del factor transformante del crecimiento- β (TGF- β), lo que pone de manifiesto la relevancia de esta vía de señalización en la patogénesis de la HAP. Estudios posteriores han identificado los mecanismos mediante los cuales la mutación del gen BMPR2 da lugar a la activación de mecanismos de proliferación celular, especialmente en células musculares lisas vasculares alterando las vías de regulación de la expresión génica (6).

Todo ello abunda en el concepto actual de la patogénesis de la HAP, que se considera más el resultado de un fenómeno proliferativo celular, que no un fenómeno vasoconstrictivo. En este sentido, la investigación farmacológica actual para el tratamiento de la HAP se dirige más al empleo de fármacos que contribuyen a la regulación de fenómenos proliferativos celulares, considerando un paradigma similar al cáncer, que no puramente a agentes moduladores (7). De hecho, estudios recientes demuestran que tacrolimus modula vías de señalización dependientes de BMPR2 y que su administración en modelos experimentales revierte el desarrollo de hipertensión pulmonar (8).

Es importante señalar que no todos los portadores de mutaciones del gen BMPR2 desarrollan HAP. Esto ocurre sólo en el 20% de los casos. Lo que sugiere que existen otros factores, genéticos o no genéticos, que contribuyen al desarrollo de HAP en presencia de mutaciones del gen BMPR2.

Tras la descripción de mutaciones en el gen BMPR2 en la HAP hereditaria, se han identificado otras mutaciones que también se han asociado al desarrollo de HAP. De entre éstas merecen destacarse las del gen KCNK3 (*Potassium Channel, Subfamily K, Mem-*

ber 3), que codifica la proteína TASK-1 (9) y, más recientemente, la de EIF2AK4 en casos de enfermedad venooclusiva pulmonar (EVOP) o hemangiomatosis capilar pulmonar (10). Este último hallazgo es de gran interés clínico, puesto que la identificación de dicha mutación permite hoy en día establecer el diagnóstico de certeza de EVOP, que por otra parte es difícil de establecer y representa un importante reto clínico.

Los avances en el conocimiento de las alteraciones genéticas asociadas a HAP conllevan que en la práctica clínica habitual nos encontremos cada vez con mayor frecuencia ante situaciones en que es necesario aportar consejo genético a los pacientes y sus familiares. Para ello los centros de referencia en hipertensión pulmonar deben contar con el apoyo de los servicios de genética o de unidades especializadas en consejo genético (11).

En definitiva, el artículo de Deng y cols. (2) es relevante porque inició el desarrollo de los estudios genéticos como base para ampliar el conocimiento en la patogénesis de la HAP. Los avances en dicho campo ya tienen implicaciones clínicas a día de hoy en cuanto a la detección precoz de la enfermedad y en el consejo genético a pacientes afectos o portadores sanos de mutaciones (11). Esperemos que en un futuro cercano, también tenga implicaciones en el manejo terapéutico.

Bibliografía

1. Rich S, Dantzker DR, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, Fishman AP, Goldring RM, Groves BM, Koerner SK. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med* 1987;107:216-223.
2. Deng Z, Morse JH, Slager SL, Cuervo N, Moore KJ, Venetos G, et al. Familial primary pulmonary hypertension (gene PPH1) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor-II gene. *Am J Hum Genet* 2000;67:737-744.
3. Lane KB, Machado RD, Pauciuolo MW, Thomson JR, Phillips JA, Loyd JE, Nichols WC, Trembath RC. Heterozygous germline mutations in BMPR2, encoding a TGF-beta receptor, cause familial primary pulmonary hypertension. *Nat Genet* 2000;26:81-84.
4. Soubrier F, Chung WK, Machado R, Grunig E, Aldred M, Geraci M, Loyd JE, Elliott CG, Trembath RC, Newman JH, Humbert M. Genetics and genomics of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:D13-D21.
5. Trembath RC, Thomson JR, Machado RD, Morgan NV, Atkinson C, Winship I, et al. Clinical and molecular genetic features of pulmonary hypertension in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med* 2001;345:325-334.
6. Machado RD, Pauciuolo MW, Thomson JR, Lane KB, Morgan NV, Wheeler L, et al. BMPR2 haploinsufficiency as the inherited molecular mechanism for primary pulmonary hypertension. *Am J Hum Genet* 2001;68:92-102.
7. Humbert M, Lau EM, Montani D, Jais X, Sitbon O, Simonneau G. Advances in therapeutic interventions for patients with pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2014;130:2189-2208.
8. Spiekeroetter E, Tian X, Cai J, Hopper RK, Sudheendra D, Li CG, et al. FKS06 activates BMPR2, rescues endothelial dysfunction, and reverses pulmonary hypertension. *J Clin Invest* 2013;123:3600-3613.
9. Ma L, Roman-Campos D, Austin ED, Eyries M, Sampson KS, Soubrier F, et al. A novel channelopathy in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:351-361.
10. Eyries M, Montani D, Girerd B, Perret C, Leroy A, Lonjou C, et al. EIF2AK4 mutations cause pulmonary veno-occlusive disease, a recessive form of pulmonary hypertension. *Nat Genet* 2014;46:65-69.
11. Girerd B, Montani D, Jais X, Eyries M, Yaici A, Szymf B, et al. Genetic counselling in a national referral centre for pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2016;47:541-552.



Resumen del artículo

Incidencia de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica después de la embolia pulmonar

N Engl J Med. 2004 May 27;350(22):2257-64

Pengo V1, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, Albanese P, Biasiolo A, Pegoraro C, Iliceto S, Prandoni P; Thromboembolic Pulmonary Hypertension Study Group

La hipertensión pulmonar crónica se considera una complicación poco frecuente de la embolia pulmonar y se asocia con una considerable morbilidad y mortalidad (1-3). Comúnmente se cree que los síntomas sólo se manifiestan varios años después del episodio inicial de la embolia pulmonar. Sin embargo, la frecuencia real (estimado en un 0,1% de los pacientes que sobreviven a una embolia pulmonar) y el momento, no están bien establecidos y hay poca documentación acerca de los factores predisponentes que podrían tratarse en un esfuerzo por prevenir esta temida complicación. Se plantea la hipótesis de que la trombosis in situ y la arteriopatía pulmonar son las causas comunes de la oclusión vascular que conduce a la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) y es poco probable que la embolia pulmonar sea una causa común de esta enfermedad (4).

Se realiza un estudio prospectivo a largo plazo, con el propósito de evaluar la incidencia de los síntomas HPTEC en una gran serie de pacientes consecutivos con un episodio tratado adecuadamente de embolia pulmonar sintomática aguda sin embolia pulmonar o trombosis venosa previa. También se evaluaron los posibles factores de riesgo para HPTEC.

Se identificaron 314 pacientes consecutivos con embolismo pulmonar agudo de los cuales 81 fueron excluidos por tener condiciones potencialmente responsables de hipertensión pulmonar no tromboembólica. 10 pacientes adicionales se negaron a participar en el estudio. Por lo tanto, se realizó una media de seguimiento de 94,3 meses, con máxima de 10 años, de un total de 223 con embolia pulmonar aguda.

Del total de pacientes un 14,3% (32 pacientes) tuvieron uno o más episodios documentados de tromboembolismo venoso recurrente durante el seguimiento. Durante la recurrencia inicial, 16 pacientes presentaron embolismo pulmonar (no murieron) y 16 una trombosis venosa profunda. De las 32 repeticiones iniciales de tromboembolismo 20 (62,5%) se produjeron después de la interrupción del tratamiento anticoagulante oral.

En este estudio se encontró que los síntomas de HPTEC afectan aproximadamente a un 4% de los pacientes dentro de los dos años (1,0 por ciento (IC 95% 0,0 a 2,4) a los seis meses, un 3,1% (IC 95%, 0,7- 5,5) al año, y un 3,8 % (IC 95%, de 1,1 -6,5) a los dos años) después de un primer episodio de embolia pulmonar sintomática, sin un aumento subsiguiente de la incidencia. Estos resultados desafían a la creencia de que la HPTEC es rara después de un episodio de embolia pulmonar y se produce mucho tiempo después del episodio agudo.

Entre los posibles factores de riesgo evaluado: múltiples episodios de embolia pulmonar, un defecto de perfusión mayor, una edad más temprana y la presentación de embolia pulmonar idiopática, se asociaron con un mayor riesgo de HPTEC.

La embolia pulmonar recurrente fue claramente asociada con un mayor riesgo de HPTEC. Sin embargo, hay que señalar que algunos de los pacientes con episodios anteriores de la embolia pulmonar, habían tenido múltiples episodios que a veces habían sido tratados de forma inadecuada, que contribuyen a la magnitud de este aumento en el riesgo. Sin embargo, incluso sin la recurrencia de la embolia pulmonar, el riesgo de HPTEC no es despreciable, pero equivale del 3 al 4% después del diagnóstico y tratamiento adecuados.

Implicaciones clínicas de estos hallazgos

En primer lugar, los médicos deben incrementar su conciencia del potencial de HPTEC en pacientes que se presentan con disnea después de un reciente episodio de embolia pulmonar.

En segundo lugar, la prevención de la embolia pulmonar recurrente puede ayudar a prevenir la HPTEC. Esto podría lograrse mediante un diagnóstico y tratamiento adecuado de los pacientes con embolia pulmonar y la modificación de los factores de riesgo tales como: pérdida de peso y profilaxis agresiva en pacientes en riesgo, y también con el uso de la prevención secundaria adaptada al perfil de cada paciente (5,6). Tal vez debería centrarse la atención en una mejor anticoagulación ya que se ha estimado que para los antagonistas de la vitamina K, el tratamiento está por debajo del rango terapéutico en aproximadamente un 20% del tiempo, a pesar de la monitorización frecuente. (6-10)

En conclusión, la HPTEC parece ser sorprendentemente una complicación frecuente de la embolia pulmonar grave, algo que merece una confirmación. Las estrategias diagnósticas y terapéuticas futuras para la embolia pulmonar deben tratar de minimizar su incidencia.

Bibliografía

1. Fedullo PF et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. N Engl J Med 2001;345(20):1465-1472.
2. Wolf M et al. Thrombotic risk factors in pulmonary hypertension. Eur Respir J 2000;15(2):395-9.
3. Carson JL et al. The clinical course of pulmonary embolism. N Engl J Med 1992;326(19):1240-5.
4. Egermayer P et al. Is pulmonary embolism a common cause of chronic pulmonary hypertension? Limitations of the embolic hypothesis. Eur Respir J 2000;15(3):440-8.
5. Lensing AW et al. Deep-vein thrombosis. Lancet 1999;353(9151):479-485.
6. Auger WR et al. Lupus anticoagulant, heparin use, and thrombocytopenia in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a preliminary report. Am J Med 1995;99(4):392-396.
7. Prandoni P et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. Ann Intern Med 1996; 125(1):1-7.
8. Koopman MM et al. Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous low-molecular-weight heparin administered at home. N Engl J Med 1996;334(11):682-687 [Erratum, N Engl J Med 1997;337:1251.]
9. The Columbus Investigators. Low-molecular-weight heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism. N Engl J Med 1997;337(10):657-662.
10. Prandoni P et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. Blood 2002;100(10):3484-8.



Comentario del experto

La hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC) viene definida por la presencia de hipertensión pulmonar asociada a lesiones trombóticas en las arterias pulmonares, que persisten tras más de 3 meses de tratamiento anticoagulante correcto. La HPTEC es una enfermedad grave, que en nuestro medio tiene una prevalencia de 9 casos por millón de habitantes (1) y una supervivencia similar a la de la HAP (1). El pronóstico de la enfermedad está íntimamente ligado a la gravedad de la afectación hemodinámica (2).

El tratamiento de primera elección de la HPTEC es la endarterectomía pulmonar (3), que en más de la mitad de los casos consigue la curación de la enfermedad, y proporciona una supervivencia superior a la de los pacientes en quienes no puede realizarse este procedimiento (4). El pronóstico tras la endarterectomía pulmonar también está asociado a la gravedad hemodinámica, por lo que resulta necesario diagnosticar la enfermedad en fases precoces, cuando el deterioro hemodinámico es menor.

La HPTEC se desarrolla en algunos pacientes porque tras un episodio de tromboembolismo pulmonar (TEP) agudo éste no se resuelve y persisten lesiones oclusivas en las arterias pulmonares, que condicionan un incremento de la resistencia vascular pulmonar. Dado que invariablemente el fenómeno inicial en la HPTEC es un TEP agudo, es importante conocer cuántos pacientes desarrollan HPTEC tras el TEP agudo y cuáles son los factores que pueden contribuir al desarrollo de esta complicación. Éstos fueron precisamente los objetivos del estudio de Pengo y cols. (5).

En dicho estudio se evaluó sistemáticamente a 314 pacientes tras un episodio agudo de TEP. Aquellos que presentaron disnea persistente tras el episodio agudo fueron evaluados mediante ecocardiografía. Si la presión arterial pulmonar se encontraba elevada eran posteriormente evaluados mediante gammagrafía pulmonar y cateterismo cardiaco derecho. La incidencia acumulada de HPTEC en el estudio de Pengo y cols. (5) fue del 3.8% a los 2 años de seguimiento.

En estudios posteriores se han observado cifras de prevalencia de HPTEC tras TEP agudo inferiores y también superiores, con valores que oscilan entre el 0.4% y el 9%, por lo que el estudio de Pengo y cols. (5) sigue constituyendo una estimación bastante próxima a la realidad. Por consiguiente, la incidencia de HPTEC tras un episodio de TEP agudo no es despreciable y debe ser considerada en el seguimiento clínico de estos pacientes. Sin embargo, los datos actuales indican que la HPTEC está infraestimada.

En España, la incidencia anual de HPTEC es de 1.3 casos por millón de habitantes. Si tenemos en cuenta que en España se producen 23 episodios de TEP agudo por 100.000 habitantes cada año,

podemos deducir que la proporción de pacientes que son diagnosticados de HPTEC tras un TEP agudo es de sólo el 0.6%, cifra que difiere considerablemente de la observada en el estudio de Pengo y cols. (5), que era 6 veces superior. Ello implica que en nuestro país tenemos un importante problema de infradiagnóstico de la HPTEC. Presumiblemente más del 80% de los pacientes con HPTEC no llegan a ser diagnosticados.

Si tenemos en cuenta que la HPTEC es el único tipo de hipertensión pulmonar potencialmente curable mediante endarterectomía pulmonar y que ésta es más eficaz si se realiza en las fases tempranas de la enfermedad, cuando el deterioro hemodinámico no es pronunciado, es necesario detectar de forma proactiva el potencial desarrollo de HPTEC tras un episodio agudo de TEP. De hecho, cuando en nuestro medio se han efectuado estudios sistemáticos mediante ecocardiografía, la incidencia del diagnóstico de HPTEC ha sido elevada (6).

En definitiva, el artículo de Pengo y cols. (5) es relevante porque demuestra que la incidencia de HPTEC tras un episodio agudo de TEP es significativa y pone de manifiesto que un seguimiento sistematizado de los pacientes tras el TEP agudo permite la detección de HPTEC. Esta actitud debería generalizarse, lo cual permitiría no sólo una mayor tasa de detección de la HPTEC, que está manifiestamente infradiagnosticada, sino que ésta sería diagnosticada en fases más precoces, cuando las alternativas terapéuticas y su potencial curativo son mayores.

Bibliografía

1. Escribano-Subias P, Blanco I, Lopez-Meseguer M, Lopez-Guarch CJ, Roman A, Morales P, Castillo-Palma MJ, Segovia J, Gomez-Sanchez MA, Barbera JA. Survival in pulmonary hypertension in Spain: insights from the Spanish registry. *Eur Respir J* 2012;40:596-603.
2. Riedel M, Stanek V, Widimsky J, Prerovsky I. Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data. *Chest* 1982;81:151-158.
3. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Respir J* 2015;46:903-975.
4. Delcroix M, Lang I, Pepke-Zaba J, Jansa P, D'Armini AM, Snijder R, et al. Long-Term Outcome of Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension: Results From an International Prospective Registry. *Circulation* 2016;133:859-871.
5. Pengo V, Lensing AW, Prins MH, Marchiori A, Davidson BL, Tiozzo F, Albanese P, Biasiolo A, Pegoraro C, Iliceto S, Prandoni P. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2004;350:2257-2264.
6. Otero R, Oribe M, Ballaz A, Jimenez D, Uresandi F, Nauffal D, et al. Echocardiographic assessment of pulmonary arterial pressure in the follow-up of patients with pulmonary embolism. *Thromb Res* 2011;127:303-308.

Bibliografía complementaria de alto impacto científico

1. **Barst RJ et al. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 1996 Feb 1;334(5):296-301.**
2. Channick RN et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet.* 2001 Oct 6;358(9288):1119-23.
3. Christman BW. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 1992 Jul 9;327(2):70-5.
4. D'Alonzo GE et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med.* 1991 Sep 1;115(5):343-9.
5. **Deng Z et al. Familial primary pulmonary hypertension (gene PPH1) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor-II gene. *Am J Hum Genet.* 2000 Sep;67(3):737-44. Epub 2000 Jul 20.**
6. Fuster V et al. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation.* 1984 Oct;70(4):580-7.
7. Giaid A et al. Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 1995 Jul 27;333(4):214-21.
8. **Giaid A et al. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 1993 Jun 17;328(24):1732-9.**
9. Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: A systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med.* 1999 May 10;159(9):941-55.
10. McLaughlin VV et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of J Am Coll Cardiol. 2009 Apr 28;53(17):1573-619. doi: 10.1016/j.jacc.2009.01.004.
11. Olschewski H et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 2002 Aug 1;347(5):322-9.
12. **Pengo V et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism. *N Engl J Med.* 2004 May 27;350(22):2257-64.**
13. Pepke-Zaba J et al. Inhaled nitric oxide as a cause of selective pulmonary vasodilatation in pulmonary hypertension. *Lancet.* 1991 Nov 9;338(8776):1173-4.
14. Reitz BA et al. Heart-lung transplantation: successful therapy for patients with pulmonary vascular disease. *N Engl J Med.* 1982 Mar 11;306(10):557-64.
15. **Rich S et al. Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. *Ann Intern Med.* 1987 Aug;107(2):216-23.**
16. Rich S et al. The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 1992 Jul 9;327(2):76-81.
17. Rubin LJ et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2002 Mar 21;346(12):896-903.
18. Rubin LJ. Primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med.* 1997 Jan 9;336(2):111-7.
19. Simonneau G et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 Mar 15;165(6):800-4.
20. Stewart DJ et al. Increased plasma endothelin-1 in pulmonary hypertension: marker or mediator of disease? *Ann Intern Med.* 1991 Mar 15;114(6):464-9.
21. Task Force for Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of European Society of Cardiology (ESC); European Respiratory Society (ERS); International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT), Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, Torbicki A, Vachi. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2009 Dec;34(6):1219-63. doi: 10.1183/09031936.00139009. Epub 2009 Sep 12.
22. Zapol WM et al. Pulmonary hypertension in severe acute respiratory failure. *N Engl J Med.* 1977 Mar 3;296(9):476-80.

* en negrita destacadas las publicaciones comentadas previamente

Resumen del artículo

Mecanismos de inducción de Mesoteliomas con amianto y fibra de vidrio

J Natl Cancer Inst. 1972 Mar;48(3):797-821

Stanton MF, Wrench C

Los mesoteliomas pleurales y los antecedentes de placas fibrosas, comparables a las que resultan de la exposición al amianto en el hombre, se pueden inducir fácilmente en la rata y el hámster mediante la aplicación directa de amianto intrapleurales (1-4). Tales experimentos demuestran la carcinogenicidad del amianto y ofrecen un excelente medio de investigación de los mecanismos cancerígenos implicados.

Estudios previos a esta publicación sugieren que se podrían obtener datos cuantitativos si los animales de experimentación, ratas, fueran tratadas durante 2 años (4). Por lo tanto se realiza y en esta publicación se presentan los resultados de 28 experimentos diseñados para estudiar los factores relacionados con la carcinogénesis del amianto.

El amianto se aplica directamente a la pleura de las ratas en compresas de gelatina de vidrio saturada. Las compresas actuaron como un andamio para distribuir y retener el amianto en una amplia zona de pleura de manera uniforme y, sin amianto, actuaron como un irritante que podría servir como un control de la especificidad de la respuesta carcinogénica. Las compresas de vidrio no parecen ser cancerígenas o no parece que aumenten la incidencia de mesoteliomas inducidos por el amianto.

Se aplican tres tipos de amianto en 7 formas diferentes, 6 tipos de fibras de vidrio, 2 tipos de sílice y 2 tipos de partículas metálicas, sobre un vehículo de fibra de vidrio en pleura de las ratas experimentales.

A los 2 años, la amosita (o amianto marrón), el crisótilo (Silicato de hierro y magnesio, de color verdoso), y 4 muestras diferentes de crocidolita (mineral del grupo de los silicatos, amianto azul) produjeron una alta incidencia de mesoteliomas pleurales en el rango de 58% a 75%. Las fibras de crocidolita no expuestas a aceites extraños o fresado metálico produjeron respuestas tu-

morales relacionadas con las dosis comparables a las de una crocidolita-referencia de molido estándar.

La crocidolita estándar induce una alta incidencia de mesoteliomas, causando menos mesoteliomas (20%-32%) cuando se reduce a fibrillas submicroscópicas por fresado excesivo.

Los fragmentos pulverizados de acero y níquel a dosis superiores a los niveles de contaminantes potenciales no indujeron tumores. Las microesferas de sílice no cristalina produjeron un único mesotelioma entre 48 ratas. El vehículo de vidrio fibroso intacto no produjo tumores, ni su ausencia altera la incidencia de tumores inducidos por crocidolita.

Sin embargo, cuando el vehículo de fibra de vidrio y otros 2 tipos de fibra de vidrio, con diámetros medios de 5 a 10 μ , fueron reducidos a fragmentos fibrosos cortos y se aplicaron a la pleura, se indujeron 4 mesoteliomas entre 91 ratas.

Dos formas de una fibra de vidrio molidas especialmente finas, que van desde 0.06 a 3 μ de diámetro, para acercarse más a la longitud de las fibras de amianto, dieron lugar a una incidencia moderadamente alta de mesoteliomas entre el 12% y 18%.

Los resultados de este estudio demuestran que el amianto molido de 3 tipos tiene una alta capacidad intrínseca para inducir tumores y que esta capacidad es prácticamente igual, con independencia del tipo de amianto o de su fuente.

Además, cuando se reduce la distribución de la fibra de vidrio a tamaños cercanos al amianto, convencionalmente molido, también es cancerígeno.

Por lo tanto, los autores concluyen que la carcinogenicidad del amianto y la fibra de vidrio parece estar en relación, principalmente, con la forma estructural de estos materiales en lugar de a sus propiedades físico-químicas.

Bibliografía

1. Wagner JC. Experimental production of mesothelial tumours of the pleura by implantation of dusts in laboratory animals. *Nature*. 1962 Oct 13;196:180-1.
2. Wagner JC et al. Mesotheliomas in rats following inoculation with asbestos. *Brit J Cancer* 1969 Sept;23(3):567-581
3. Smith WE et al. Tests for carcinogenicity of asbestos. *Ann NY Acad Sci*. 1965 Dec 31;132(1):456-88.
4. Stanton MF et al. Experimental pulmonary carcinogenesis with asbestos. *Am Ind Hyg Assoc J*. 1969 May-Jun;30(3):236-44.



Comentario del experto

El amianto entra en contacto con el organismo a través de la piel, por inhalación o por ingestión. A nivel respiratorio puede provocar problemas cuando la inhalación es superior a la capacidad de aclaramiento pulmonar, y tiene efecto acumulativo, con un período de latencia que puede ser muy largo. Todas las variedades de amianto inhalado se depositan inicialmente a lo largo del tracto respiratorio, y algunas de sus fibras llegan al intersticio pulmonar y de aquí a la pleura.

El mesotelioma era un raro tumor de la pleura hasta la primera mitad del siglo XX, y desde mediado ese siglo se conoce su asociación con el asbesto (1), particularmente en sus formas de "amianto azul" (o *crocidolita*) y "amianto blanco" (*crisotilo*). También es bien conocida su relación con la exposición a *erionita*, que es un contaminante natural del suelo en varias regiones del mundo, particularmente en la región de Capadocia (Turquía), donde se observa incidencia muy elevada de este tumor, y es muy probable que se asocie con una cierta susceptibilidad genética (2,3).

En Europa se estima la incidencia de mesotelioma en 20 casos por millón/año, con notable variación entre países (en relación con la historia de exposición a asbesto), pero en todo caso se prevé un aumento global, en base al largo período de latencia entre exposición y manifestación de la enfermedad, que se sitúa alrededor de los 40 años, con un amplio margen entre los valores extremos (hasta 75 años en la serie de Bianchi y colaboradores) (4). Basándose en el consumo de amianto, se ha estimado que el pico de máxima incidencia de mesotelioma se registrará alrededor del año 2020 en Europa, con marcadas diferencias entre países (5). Sin embargo, en España los niveles de importación de amianto no empezaron a descender hasta 1990 y la prohibición de su uso no se produjo hasta 2002, por lo que es de temer que la incidencia de mesotelioma aquí no empiece a descender hasta los años 2040-2050.

El meticuloso estudio experimental realizado por Stanton y Wrench constituye una de las bases más sólidas para explicar muchos de los mecanismos implicados en la producción de mesotelioma asociado a exposición al amianto. Aunque los autores ponen especial cuidado en advertir que los resultados obtenidos experimentalmente no son directamente extrapolables a los humanos (sobre todo porque el modo de llegar el amianto a la pleura y las dosis aplicadas no son equiparables a lo que sucede en personas expuestas al amianto en su medio laboral) una de sus conclusiones más relevantes se basa en el hallazgo de que *las fibras de amianto tienen -en su estructura habitual- una alta capacidad intrínseca para producir neoplasias, independientemente del tipo de asbesto o de la presencia de contaminantes*. En sus experimentos encuentran que grandes diferencias en la composición de distintos tipos de amianto no alteran la carcinogenicidad de sus fibras, siempre que el tamaño de sus fibras se encuentre dentro de un rango determinado y sean suficientemente perdurables en la cavidad pleural. Esas fibras pierden en cambio mucha de su capacidad carcinógena cuando su tamaño se reduce hasta niveles submicroscópicos, lo que subraya claramente el papel que juega el tamaño de las fibras en la producción de mesoteliomas. Así, las que tienen unas ciertas propiedades "aerodinámicas" (rectas, superiores a 8 µm en longitud y con diámetro < 0,25 µm) son las que tienen mayor capacidad de inducir mesotelioma. Davis et al. sometieron experi-

mentalmente a ratas a la inhalación de concentraciones idénticas de fibras largas de amianto (amosita) en una cámara, y de fibras cortas del mismo tipo de amianto (obtenidas ambas de la misma mina) en otra, y encontraron que tras una larga exposición se produjo una cantidad relevante de tumores en los animales que inhalaron las fibras largas, mientras que prácticamente no observaron ninguna respuesta en las cortas (6).

Un hallazgo particularmente preocupante en los experimentos de Stanton y Wrench es el hecho de que *las fibras de vidrio, cuando se adecúan a una distribución de tamaños similares a las del amianto comercial, también son carcinógenas*, y los autores finalizan su artículo planteando que microfibras de otros tipos de material distinto al amianto (pero similares en estructura y tamaño) deben ser investigados por su posible capacidad de inducir neoplasias. Estudios experimentales en ratones han demostrado que las fibras de *nanotubos de carbono* -de amplio uso industrial en la actualidad- pueden alcanzar la cavidad pleural tras su inhalación (7), y en los últimos años se están suscitando serias preocupaciones sobre la posibilidad de que esas fibras tengan capacidad de inducir mesoteliomas y otros tumores, de un modo muy parecido a lo ocurrido con el amianto (8,9). En este aspecto, la retención de fibras en los estomas existentes en la pleura parietal (a través de los que funciona el mecanismo de aclaramiento de partículas en la cavidad pleural), y la producción de una "fagocitosis frustrada" de esas fibras por macrófagos y células mesoteliales, parece muy similar entre el amianto y las fibras compuestas por nanotubos de carbono (10). Estos hallazgos nos hacen temer que, en el futuro, las fibras artificiales lleguen a plantear una problemática similar a la que en los últimos decenios estamos viviendo por la extensa e intensa exposición al amianto.

Bibliografía

1. Wagner JC, Sleggs CA, Marchand P. Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in the North Western Cape Province. *Br J Ind Med*. 1960 Oct; 17: 260-71.
2. Roushdy-Hammady I, Siegel J, Emri S, Testa JR, Carbone M. Genetic-susceptibility factor and malignant mesothelioma in the Cappadocian region of Turkey. *Lancet* 2001; 357:444-445.
3. Ohar JA, Cheung M, Talarchek J, Howard SE, Howard TD, Hesdorffer M, et al. Germline BAP1 Mutational Landscape of Asbestos-Exposed Malignant Mesothelioma Patients with Family History of Cancer. *Cancer Res*. 2016 Jan 15;76(2):206-15.
4. Bianchi C, Bianchi T, Bucconi S. Malignant mesothelioma of the pleura in nonagenarian patients. *Tumori*. 2011 Mar-Apr;97(2):156-9.
5. Robinson BW, Lake RA. Advances in malignant mesothelioma. *N Engl J Med* 2005; 353:1591-1603.
6. Davis JM, Addison J, Bolton RE, Donaldson K, Jones AD, Smith T. The pathogenicity of long versus short fibre samples of amosite asbestos administered to rats by inhalation and intraperitoneal injection. *Br J Exp Pathol* 1986; 67:415-430.
7. Ryman-Rasmussen JP, Cesta MF, Brody AR, Shipley-Phillips JK, Everitt JI, Tewksbury EW, et al. Inhaled carbon nanotubes reach the subpleural tissue in mice. *Nat Nanotechnol* 2009; 4:747-751.
8. Siegrist KJ, Reynolds SH, Kasha ML, Lowry DT, Dong C, Hubbs AF, et al. Genotoxicity of multi-walled carbon nanotubes at occupationally relevant doses. *Part Fibre Toxicol*. 2014 Jan 30; 11:6.
9. Suzui M, Futakuchi M, Fukamachi K, Numano T, Abdelgied M, Takahashi S, et al. Multiwalled carbon nanotubes intratracheally instilled into the rat lung induce development of pleural malignant mesothelioma and lung tumors. *Cancer Sci*. 2016 Jul;107(7):924-35.
10. Donaldson K, Murphy FA, Duffin R, Poland CA. Asbestos, carbon nanotubes and the pleural mesothelium: a review of the hypothesis regarding the role of long fibre retention in the parietal pleura, inflammation and mesothelioma. *Part Fibre Toxicol*. 2010 Mar 22; 7:5.

Resumen del artículo

Derrames pleurales: separación del diagnóstico de trasudados y exudados.

Ann Intern Med. 1972 Oct;77(4):507-13

Light RW, Macgregor MI, Luchsinger PC, Ball WC Jr.

En la evaluación de un derrame pleural, el primer paso para su diagnóstico es su clasificación como trasudado o exudado (1). Un trasudado se produce cuando se alteran los factores mecánicos que influyen en la formación o reabsorción del líquido pleural. Se cree que las superficies pleurales no están involucradas en el proceso patológico primario (2). Por lo tanto, si un líquido pleural es claramente un trasudado, uno no necesita preocuparse acerca de las maniobras terapéuticas dirigidas a la pleura y necesita tratar únicamente la insuficiencia cardíaca congestiva, la nefrosis, cirrosis o la hipoproteinemia.

Por el contrario, un exudado es el resultado de la inflamación u otras enfermedades de la superficie pleural. Si es un derrame exudativo, los procedimientos adicionales de diagnóstico son imprescindibles, tales como la citopatología, biopsia pleural incluso a veces la toracotomía, y así realizar un diagnóstico definitivo y un tratamiento específico de la enfermedad pleural tal y como ocurre en la tuberculosis, la neumonía con derrame, malignidad, pancreatitis, infarto pulmonar o lupus eritematoso sistémico.

En el pasado, los trasudados fueron separados de los exudados por la gravedad específica, el recuento de células y la presencia o ausencia de coagulación del fluido (1). Sin embargo, pronto se encontró que, a menudo, era difícil clasificar un líquido pleural en base a estos elementos.

Un nivel de proteínas de 3,0 g/100 ml en el líquido pleural se utiliza con frecuencia para separar los trasudados de los exudados. Sin embargo, esta línea divisoria ha llevado constantemente a una clasificación errónea de muchos derrames.

El propósito del presente estudio es comparar la utilidad del nivel de proteínas, el nivel de LDH (deshidrogenasa láctica) en el lí-

quido pleural y el recuento de células en el líquido pleural para la separación de los trasudados de los exudados.

Se realiza un estudio prospectivo de 150 derrames pleurales. De acuerdo con criterios de diagnóstico predeterminados, 47 de los derrames fueron clasificados como trasudados y 103 como exudados.

Los resultados de este estudio indican que la mayoría de los derrames pleurales tienen un nivel relativamente elevado de LDH. No se muestra correlación entre el nivel de LDH del líquido pleural y el recuento de glóbulos rojos, lo que hace improbable que la hemólisis contribuya significativamente a la elevación de la LDH en los exudados.

Kirkeby y Prydz (3) sugirieron por primera vez que la elevación de la LDH en el líquido pleural podría ser característica de todas las condiciones inflamatorias de la pleura.

Una prueba química simple, o un conjunto de pruebas químicas, rara vez es 100% eficaz en la separación de dos poblaciones, pero aumentando el número de resultados de las pruebas en una separación, es más fiable. Para la separación de los trasudados pleurales de exudados pleurales, el uso simultáneo de la proteína y los niveles de LDH es más eficaz que el uso de cualquiera de ellos por sí mismo. La presencia de cualquiera de las tres características siguientes indica que un líquido es un exudado:

- Una relación fluido pleural y proteína sérica mayor a 0,5;
- Un nivel de LDH en el fluido pleural superior a 200 UI, o
- Una relación entre líquido pleural /suero de LDH mayor a 0,6.

Según los resultados de este estudio, todos menos un exudado han tenido al menos una de estas tres características, mientras que sólo un trasudado tenía una de las tres.

Se diferencian mejor, el trasudado del exudado, con el uso simultáneo de los niveles de proteínas del líquido pleural y los niveles de LDH que con el uso de cualquiera de estos dos valores de forma individual.

Bibliografía

1. Paddock FK: The diagnostic significance of serous fluids in disease. *N Engl J Med* 1940; 223:1010-1015
2. Stead WW et al. Pleural effusion. *Dis Mon.* 1964 Jul;36:1964:1-48.
3. Kirkeby K et al. Lactic dehydrogenase activity in pleural and peritoneal effusions. *Scand J Clin Lab Invest* 1959; 11:185-189.



Comentario del experto

La distinción entre trasudados y exudados es fundamental en el manejo clínico de los derrames pleurales, ya que en los primeros la pleura juega un papel relativamente pasivo, y se producen por desequilibrios entre las fuerzas hidrostáticas y oncóticas en la circulación pulmonar o sistémica, mientras que en los exudados hay afectación pleural directa, con alteraciones en la superficie pleural y aumento de la permeabilidad capilar.

La mayor parte de los trasudados se deben a insuficiencia cardíaca, y en menor proporción están causados por paso de líquido desde el abdomen a la cavidad pleural a través del diafragma en pacientes con ascitis por cirrosis hepática o diálisis peritoneal, y también se pueden asociar a hipoalbuminemia en el síndrome nefrótico. Otras causas menos frecuentes son: *urinotórax*, producido por una obstrucción del sistema excretor renal y que muestra un pH ácido, similar al de la orina, derrame pleural asociado a *mixedema*, y *síndrome de Meigs* (asociado a tumoraciones benignas del ovario), entre otros. En general los trasudados no requieren actuación directa sobre la pleura, sino tratar la causa fundamental, mientras que en la mayoría de los exudados se requieren métodos diagnósticos dirigidos a descartar problemas específicos (infección o neoplasia).

Previamente al estudio de Light y colaboradores publicado en 1972, los intentos de separar trasudados de exudados se basaban en la dosificación de las proteínas totales en el líquido pleural (que se relacionan con la permeabilidad capilar), y/o de los niveles de LDH (relacionada con la presencia de inflamación a nivel pleural). La principal novedad de este estudio sobre los anteriores radica en la combinación de ambos parámetros y el establecimiento de puntos de corte para los cocientes entre proteínas totales y LDH del líquido pleural y sus respectivos niveles en sangre. Con estos criterios -que quedaron consagrados como los "criterios de Light"- se detectaban correctamente la mayor parte de los exudados, pero el tiempo ha demostrado que se puede fallar en la tipificación de aproximadamente un 30% de los trasudados de origen cardíaco (sobre todo si han sido sometidos a tratamiento diurético, que elimina de la cavidad pleural más agua que proteínas) y un 20% de los hidrotórax hepáticos (1). Por otro lado, la LDH (que es habitualmente una enzima intracelular) puede elevarse significativamente si un trasudado es muy hemorrágico. La presencia de un derrame pleural hemático ($>10 \times 10^6$ hematíes/ml) reduce significativamente la especificidad de los criterios de Light (de 81% a 61%) para distinguir auténticos exudados de pseudo-exudados, por un efecto indirecto sobre la LDH pleural, que se liberaría tras la rotura de los hematíes en el espacio pleural (2).

Aunque los criterios de Light identifican correctamente la mayoría de los exudados (aproximadamente el 98%), se plantea un problema particularmente arduo cuando se sospecha la existencia de una afectación pleural tumoral y el líquido pleural muestra criterios propios de trasudado. En un estudio incluyendo 88 pacientes con citología positiva, Moltyaner et al encontraron falsos trasudados en el 8% de los casos (3), y Romero Candeira y colaboradores encontraron un 13% de derrames malignos que hubieran sido etiquetados como trasudados por el índice de proteínas totales en líquido pleural respecto a sangre, y los niveles de LDH en

líquido pleural fueron inferiores a 200 UI/l en el 36% de 132 derrames malignos (4). Aunque no disponemos de los niveles en suero, encontramos proteínas en el líquido pleural < 3 g/dl en 44 pacientes (11%), y la LDH fue inferior a 200 UI/ml en 24 casos (6%) (en nuestra serie de 436 derrames pleurales malignos diagnosticados por toracoscopia, datos no publicados), lo cual nos sugiere que -si se hubieran podido aplicar plenamente los criterios de Light en estos casos- nuestro índice de falsos trasudados en derrames pleurales malignos sería muy similar al observado por Moltyaner y colaboradores. En nuestra serie de derrames pleurales malignos, la LDH en líquido pleural se correlacionó directamente con la cantidad de lesiones tumorales observadas en la toracoscopia.

La presencia de hipoproteinemia o insuficiencia cardíaca asociadas al derrame pleural maligno pueden conferirle alguna característica propia de trasudado (5). En estos casos, la determinación del gradiente (diferencia) de albúmina entre suero y líquido pleural (superior a 1,2 g/dl en los verdaderos trasudados), además del péptido natriurético NT-proBNP en líquido pleural puede ayudar a resolver el problema. En el caso de los falsos trasudados de origen hepático, se recomienda especialmente el cociente entre los niveles de albúmina en el líquido pleural y el suero para identificarlos correctamente.

Para obviar los problemas que plantean los criterios de Light, las recomendaciones actuales proponen que -cuando se sospecha que un derrame pleural con alguna característica propia de exudado se debe a insuficiencia cardíaca- se calcule el gradiente (diferencia) entre la albúmina del suero y la del líquido pleural, y si la diferencia es superior a 1,2 g/dl se puede asumir que se trata de un falso exudado. Por otro lado, los hidrotórax hepáticos etiquetados como exudados por los criterios de Light muestran, en la gran mayoría de ocasiones, un cociente entre la albúmina del líquido pleural y la sérica inferior a 0,67 (6).

Si se dispone de la técnica apropiada, la determinación del péptido natriurético NT-proBNP en líquido pleural tiene una alta sensibilidad y especificidad para diagnosticar pseudo-exudados de origen cardíaco si sus niveles superan los 1500 pg/ml (7,8).

Bibliografía

1. Bielsa S, Porcel JM, Castellote J, Mas E, Esquerda A, Light RW. Solving the Light's criteria misclassification rate of cardiac and hepatic transudates. *Respiology*. 2012; 17:721-6.
2. Porcel JM, Esquerda A, Martínez M, et al. Influence of pleural fluid red blood cell count on the misidentification of transudates. *Med Clin (Barc)* 2008; 131:770-772.
3. Moltyaner Y, Miletin MS, Grossman RF. Transudative pleural effusions: false reassurance against malignancy. *Chest*. 2000 Sep; 118(3):885.
4. Romero S, Candela A, Martín C, et al. Evaluation of different criteria for the separation of pleural transudates and exudates. *Chest* 1993; 104:339-404.
5. Assi Z, Caruso JL, Herndon J, et al. Cytologically proved malignant pleural effusions: distribution of transudates and exudates. *Chest* 1998; 113:1302-1304.
6. Villena Garrido V, Cases Viedma E, Fernández Villar A, De Pablo Gafas A, Pérez Rodríguez E, Porcel Pérez JM, et al. Normativa sobre el diagnóstico y tratamiento del derrame pleural. Actualización. *Arch Bronconeumol* 2014; 50:235-249.
7. Porcel JM. Utilization of B-type natriuretic peptide and NT-proBNP in the diagnosis of pleural effusions due to heart failure. *Curr Opin Pulm Med*. 2011; 17:215-9.
8. Janda S, Swiston J. Diagnostic accuracy of pleural fluid NT-pro-BNP for pleural effusions of cardiac origin: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med* 2010; 10:58.

Resumen del artículo

Enfermedades de los pulmones y otros órganos relacionadas con el amianto/asbesto: epidemiología e implicaciones en la práctica clínica

Am Rev Respir Dis. 1976 Jul;114(1):187-227.

Becklake MR

La explotación comercial del asbesto, también llamado amianto, fue modesta hasta finales del siglo XIX cuando, como resultado de la revolución industrial, surgió la necesidad de desarrollar medios de aislamiento para la máquina de vapor (1).

El descubrimiento en 1877 y el desarrollo posterior de la década de 1880 de los extensos depósitos de crisotilo en el este de Quebec fueron seguidos por una mayor explotación de los yacimientos ya conocidos y extensos en las montañas de los Urales en Rusia y de los depósitos más limitados en Italia y Chipre.

La existencia de depósitos de asbesto azul en el Cabo (Sudáfrica) se registró a principios del siglo XIX, pero la minería a gran escala no comenzó hasta los años 60 del pasado siglo. La amosita, o amianto marrón, descubierta en el Transvaal en 1907, fue la primera que se extrajo en 1908 para su uso comercial (1). El fresado de la fibra de amianto para liberarla del mineral se realiza generalmente en la boca de mina, y la fibra, entonces, se empaqueta y exporta a las fábricas de los países industrializados, en particular, Gran Bretaña, otros países de Europa y los Estados Unidos.

Sin embargo no se observaron los efectos adversos de estos procesos sobre la salud hasta principios del siglo XX. Actualmente se reconoce que la exposición al amianto puede provocar condiciones patológicas tales como la fibrosis pulmonar y pleural en diferentes grados, tumores pulmonares, pleurales, peritoneales, del tracto gastrointestinal y posiblemente también de la laringe, ovario y mama. A pesar de las medidas legislativas destinadas a controlar los efectos sobre la salud en Europa y América del Norte, se siguieron comunicando los efectos nocivos para la salud.

De hecho, la enfermedad pulmonar relacionada con el amianto ha sido llamada "la enfermedad ocupacional de los años 60", una descripción que también refleja el grado de preocupación pública ante ese peligro para la salud (2).

El propósito de esta publicación fue realizar una extensa revisión de la literatura disponible hasta la fecha de su publicación (1976). Se desarrolla ampliamente, la etiología de la asbestosis y las enfermedades relacionadas con el amianto y diferentes apartados, tales como: características físicas y minerales del amianto y tipos de fibra, el destino y los efectos biológicos de las partículas de amianto inhaladas, la relación entre exposición al amianto y la respuesta biológica, el mesotelioma maligno de pleura y de peritoneo y otros cánceres relacionados con el amianto.

La autora concluye en su revisión con una evaluación de implicaciones clínicas de los hallazgos epidemiológicos conocidos hasta el momento.

Bibliografía

1. Gilson JC. Asbestos cancer: past and future hazards. Proc R Soc Med. 1973 Apr;66(4):395-403.
2. Hamilton, A., and Hardy, H.: Industrial Toxicology, Littleton, Mass.: PSG Publishing Co., 1974: p. 421.



Comentario del experto

El amianto presenta varios tipos de fibras: *serpentina*s (fibras curvadas), de las que el principal es el crisotilo o amianto blanco, y *anfíboles* (fibras rectas), donde se incluyen la amosita o asbesto marrón, la crocidolita o asbesto azul, la antofilita o asbesto amarillo, la tremolita y la actinolita. El crisotilo es el que más se ha utilizado en la industria (un 95% de la producción), seguido de crocidolita y amosita. A partir de la publicación de Wagner y colaboradores estableciendo en 1960 la relación entre el mesotelioma pleural maligno y la exposición al amianto en Sudáfrica (1) surgió una plétera de estudios sobre lo que se llegó a denominar "la enfermedad ocupacional de los años 60" (y de muchos decenios más a partir de ahí). La exhaustiva revisión de la Dra. Becklake se convirtió enseguida en uno de los pilares de referencia para los profesionales relacionados con el amianto. En las primeras páginas de esta exhaustiva revisión se pone mucho énfasis sobre el papel que el médico juega en la identificación de los riesgos que el amianto conlleva, y sobre la aplicación de sus conocimientos a los pacientes en concreto. También se subraya el papel que juega *la exposición indirecta al amianto (doméstica, de vecindad, ambiental)*, basándose en el hallazgo en autopsias de gran cantidad de cuerpos de asbesto en el tejido pulmonar de personas sin relación conocida con el amianto. La exposición se produce principalmente por inhalación durante la fabricación y manipulación de materiales que contienen amianto, cuya fabricación y comercialización se prohibió en España en 2002. A partir de esta fecha, la exposición se produce fundamentalmente por los trabajos con materiales que contienen amianto, los cuales fueron instalados en su día en edificios o maquinaria, y pueden permanecer en uso hasta el final de su vida útil o su retirada definitiva.

En España, el *Protocolo de vigilancia específica del Amianto*, publicado por el Ministerio de Sanidad en 2013 (2), se aplica a los trabajadores que estén expuestos -o sean susceptibles de estarlo- a fibras de amianto, y especialmente en: a) Demolición de construcciones donde exista amianto. b) Desmantelamiento de elementos, maquinaria o utillaje donde exista amianto o materiales que lo contengan. c) Trabajos y operaciones destinadas a la retirada de amianto de equipos, unidades (tales como barcos, vehículos, trenes), instalaciones, estructuras o edificios. d) Mantenimiento y reparación de los materiales con amianto existentes en equipos, unidades (tales como barcos, vehículos, trenes), instalaciones, estructuras o edificios. e) Transporte, tratamiento y destrucción de residuos que contengan amianto. f) Vertederos autorizados para residuos de amianto. g) Todas aquellas otras actividades u operaciones en las que se manipulen materiales que contengan amianto, siempre que exista riesgo de liberación de fibras al ambiente de trabajo. Igualmente será de aplicación a los trabajadores que hayan desarrollado alguna de las actividades siguientes: a) Extracción, manipulación y tratamiento de minerales o rocas amiantíferas. b) Fabricación de tejidos, cartones y papeles de amianto. c) Tratamiento preparatorio de fibras de amianto (cardado, hilado, trama-do, etc.). d) Aplicación de amianto a pistola (chimeneas, fondos de automóviles y vagones). e) Aislamiento térmico en construcción naval y de edificios y su destrucción. f) Fabricación de garniciones para frenos y embragues, de productos de fibrocemento, de equipos contra incendios, de filtros y cartón de amianto, de juntas de amianto y caucho. g) Carga, descarga o transporte de mercancías que pudieran contener fibras de amianto.

Según la Normativa SEPAR sobre el Asbesto (3), las enfermedades pleuropulmonares derivadas de la exposición a asbesto son las siguientes:

Placas pleurales. Son engrosamientos fibrohalinos circunscritos que afectan a la pleura parietal, tanto costal como mediastínica o diafragmática. Con frecuencia son bilaterales y suele haber asbestosis pulmonar concomitante en el 30% de los casos. En la población general urbana su hallazgo en autopsias guarda relación con el contenido pulmonar de amianto. En trabajadores expuestos su frecuencia tiene relación directa con la intensidad de la exposición y con el tiempo de latencia.

Derrame pleural benigno. Es la enfermedad más frecuente en los primeros 20 años tras la exposición al amianto, y su frecuencia tiene relación directa con el grado de exposición.

Atelectasia redonda. Se produce por atrapamiento de una zona de pulmón periférico por engrosamiento pleural subyacente. En la TAC se observa una formación periférica redondeada, con engrosamiento pleural vecino e incurvación convergente de vasos bronquios alrededor.

Asbestosis. Es una forma difusa de fibrosis intersticial pulmonar producida por la inhalación de fibras de amianto, que afecta a ambos pulmones. Hay una clara relación dosis-respuesta entre la exposición al amianto y el riesgo de desarrollar asbestosis.

Mesotelioma. Tumor relativamente infrecuente, su incidencia en países de la Unión Europea es aproximadamente de 1,5 casos por 100.000 habitantes cada 5 años, con un pico de presentación en personas entre 50 y 70 años de edad.

Cáncer de pulmón y otras neoplasias. Aunque el tabaco es la primera causa de neoplasia broncopulmonar, la sinergia existente entre tabaco y asbesto como carcinógenos hace que los pacientes con tabaquismo y antecedentes de exposición al amianto tengan un riesgo muy elevado (multiplicativo) de desarrollar neoplasia broncopulmonar.

En los párrafos finales de su extenso artículo, la Dra. Becklake se pregunta sobre las medidas médicas que se pueden adoptar ante una persona con riesgo conocido de contraer enfermedad por asbesto, y concluye tristemente que no hay ninguna que sea realmente efectiva (salvo la prohibición de su uso, que es la principal medida adoptada en los países industrializados). Finaliza su artículo confiando en que se desarrollen métodos para identificar a las personas en que la enfermedad progresará, independientemente de que la exposición al amianto persista o no. En espera de que la resolución, sensibilidad y especificidad de las técnicas de imagen alcance el grado de perfección deseada, la mayor parte de las esperanzas se basa actualmente en la detección de biomarcadores, que sean capaces de detectar muy precozmente estas enfermedades -especialmente las malignas- en muestras de sangre venosa periférica (4,5,6).

Bibliografía

1. Wagner JC, Sleggs CA, and Marchand P: Diffuse pleural mesothelioma and asbestos exposure in the North-West Cape Province. *Br J Ind Med*, 1960, 17, 260.
2. Protocolos de vigilancia específica. Amianto (3ª edición). Sanidad 2013. Ministerio de Sanidad, Servicios sociales e Igualdad.
3. Isidro Montes I, Abu Shams K, Alday E, Carretero Sastre JL, Ferrer Sancho J, Freixa Blanxart A, et al. Normativa sobre el asbesto y sus enfermedades pleuropulmonares. *Arch Bronconeumol*. 2005 Mar;41(3):153-68.
4. Tomasetti M, Santarelli L. Biomarkers for early detection of malignant mesothelioma: diagnostic and therapeutic application. *Cancers (Basel)*. 2010 Apr 14;2(2):523-48.
5. Creaney J, Dick IM, Robinson BW. Discovery of new biomarkers for malignant mesothelioma. *Curr Pulmonol Rep*. 2015;4(1):15-21.
6. Tomasetti M, Amati M, Neuzil J, Santarelli L. Circulating epigenetic biomarkers in lung malignancies: From early diagnosis to therapy. *Lung Cancer*. 2016 Jun 2. pii: S0169-5002(16)30350-6. doi: 10.1016/j.lungcan.2016.05.023. [Epub ahead of print]



Resumen del artículo

La adenosina deaminasa en líquidos pleurales. Prueba para el diagnóstico del derrame pleural tuberculoso

Chest. 1983 Jul;84(1):51-3

Ocaña I, Martínez-Vázquez JM, Segura RM, Fernández-De-Sevilla T, Capdevila JA. J

La adenosina deaminasa denominada ADA por Spencer et al. (1) es una enzima del catabolismo de las purinas (2). Su distribución en el organismo humano es ubicua (3), y su papel fisiológico es especialmente importante en el tejido linfoide. Su nivel es diez veces mayor en los linfocitos que en los eritrocitos (4), y en particular en los linfocitos T con variaciones de acuerdo a la diferenciación celular (5).

El diagnóstico del derrame pleural tuberculoso es difícil a veces. Un artículo anterior sugiere que la ADA se incrementa en el líquido pleural en esta enfermedad (6).

En este estudio, se investigan 221 casos de derrames pleurales y peritoneales (182 pleurales y 39 peritoneales) para ver la especificidad de la determinación de ADA en su diagnóstico. Además, se realiza un estudio de una subpoblación de linfocitos en el líquido pleural.

La actividad de ADA se evaluó con el método colorimétrico de Galanti y Giusti (7) en las muestras almacenadas a -20°C durante un período menor a una semana. Sin embargo, la actividad de ADA no cambió en varias muestras almacenadas durante más de un año.

De acuerdo con el diagnóstico clínico final alcanzado por métodos estándar, los pacientes se subdividieron en seis grupos.

- Grupo 1: 48 pacientes con derrames tuberculosos (46 pleurales y 2 abdominales).
- Grupo 2: 46 pacientes con derrames malignos (29 pleurales y 7 peritoneales). El diagnóstico se realizó por medios histológicos o citológicos con identificación del origen del tumor: pulmón (16) ovario (5); mama (3); gastrointestinal, sarcoma de tejidos blandos, riñones y linfoma (2 de cada paciente) mesotelioma pleural (1) y desconocido (13).
- Grupo 3: 30 pacientes con pleuropneumonía.
- Grupo 4: 19 casos de etiología variada (5 Tromboembolia pulmonar; 3 lupus eritematoso; 2 síndrome de Dressler y 1 artritis reumatoide, 1 quilotorax, 1 quiste mediastínico, 1 Sdme. de hiperestimulación ovárica, 1 pleuritis urémica, 1 pleuritis bruceológica, 1 fiebre mediterránea familiar, 1 pleuritis viral y 1 Sdme. de Meig).
- Grupo 5: 18 derrames pleurales de origen desconocido. Todos los pacientes con resultados negativos en la biopsia pleural.
- Grupo 6: 60 pacientes con trasudados peritoneales y pleurales acelulares benignos (30 de cada). Se incluyeron como grupo control y para estudiar los valores de ADA.

Según los resultados de este estudio la actividad de la ADA es muy buen parámetro para el diagnóstico del derrame tuberculoso. Su sensibilidad y especificidad son muy altas.

Los niveles de ADA alcanzados en los derrames tuberculosos son mayores que en cualquier otro grupo ($p < 0,001$).

En los derrames no tuberculosos, la actividad de la ADA es siempre baja. Por lo tanto, un valor en el rango bajo no es de ayuda para el diagnóstico a excepción de la exclusión de la tuberculosis.

La determinación de ADA es una prueba de bajo coste y fácil, que ahora tenemos en cuenta en el estudio de rutina precoz de los pacientes con derrames, sobre todo si se sospecha el diagnóstico de la tuberculosis y en lugares donde la prevalencia de esta enfermedad sigue siendo alta.

La razón por la que la actividad de esta enzima es alta en derrame tuberculoso no está clara. ADA es una enzima predominante en los linfocitos T, y su actividad es alta en enfermedades en las que se estimula la inmunidad celular. Es bien sabido que la tuberculosis es una de estas enfermedades.

La actividad de ADA se eleva en los derrames pleurales de origen tuberculoso linfocítica exclusivamente. No sabemos por qué el nivel de la enzima no se incrementa en otros derrames linfocíticos. Estudios anteriores han demostrado que el porcentaje de subpoblaciones de linfocitos T en el fluido pleural tuberculoso es mayor que en la sangre periférica (8). Se han encontrado un alto porcentaje de linfocitos T en derrame tuberculoso, pero esto no se correlacionó con el nivel de ADA ($p < 0,10$). Esto sugiere que la actividad de la enzima se puede relacionar más a la etapa madurativa de las células T que a su número.

Mientras que el mecanismo fisiopatológico para explicar el aumento de la ADA en líquido tuberculoso no está claro, su valor clínico parece haberse demostrado en este estudio.

Aunque estos resultados parecen significativos, se pide precaución a causa de un alto nivel de ADA en un paciente con derrame pleural debido a la artritis reumatoide. Se requiere más investigación en pacientes con enfermedades inflamatorias, tales como: la artritis reumatoide o el lupus eritematoso.

Bibliografía

1. Spencer N, Hopkinson DA, Harris H. Adenosine deaminase polymorphism in man. *Ann Hum Genet* 1968; 32:9-14
2. Martin DW Jr, Gelfand EW. Biochemistry of diseases of immunodevelopment. *Ann Rev Biochem* 1981; 50:845-77
3. Van Der Weyden MB, Kelley WN. Human adenosine deaminase: distribution and properties. *J Biol Chem* 1976; 251:5448-56
4. Gajdos A. Familial immune deficit and genetic deficiency of adenosine deaminase or of nucleoside phosphorylase. *Nouv Presse Med* 1978; 7: 929-34
5. Barton R, Martiniuk F, Hirschhorn R, Coldschneider I. The distribution of adenosine deaminase among lymphocyte populations in the rat. *J Immunol* 1979; 122:216-20.
6. Piras MA et al. Adenosine deaminase activity in pleural effusions: an aid to differential diagnosis. *Br Med J*. 1978 Dec 23-30;2(6154):1751-2.
7. Giusti G. Adenosine deaminase. In: Bergmeyer HU, ed. *Methods of enzymatic analysis*. 2 ed. New York: Academic Press, 1974: 1092-6.
8. Pettersson T et al. T and B lymphocytes in pleural effusions. *Chest* 1978;73(1): 49-51.



Comentario del experto

La importancia de la determinación de los niveles de adenosina deaminasa (ADA) en los derrames tuberculosos fue resaltada por primera vez por Piras y colaboradores en 1978: En una serie de 54 derrames pleurales (21 de ellos tuberculosos) y 42 peritoneales, estos autores encontraron unos valores muy elevados en pleuritis tuberculosa ($83.04 \text{ IU/l} \pm 25.51$) en comparación con los observados en derrames paraneumónicos ($17.26 \text{ IU/l} \pm 7.51$) y los malignos ($15.54 \text{ IU/l} \pm 6.56$) (1).

En el artículo de Ocaña y colaboradores se estudia una amplia serie de 221 pacientes con derrame pleural o peritoneal (48 de ellos tuberculosos), y obtienen una especificidad del 97% y sensibilidad de 100% cuando los valores de corte se fijan en 45 U/l. En posteriores publicaciones y meta-análisis ese altísimo rendimiento descendió algo, oscilando la sensibilidad y la especificidad alrededor del 92% y el 90%, respectivamente (2), y oscilando también los puntos de corte para los niveles de ADA. Es importante tener en cuenta que en fases iniciales de la enfermedad se puede encontrar un ADA bajo, que subirá en toracocentesis sucesivas (3). Durante un tiempo se especuló con la posibilidad de falsos negativos del ADA en pacientes inmunodeprimidos, pero hay evidencias suficientes de que sigue teniendo valor en estos casos (4,5). Así pues, la determinación de ADA no plantea problemas con los falsos negativos, pero sí puede en ocasiones proporcionar falsos resultados positivos.

En el estudio original de Ocaña y colaboradores ya se mencionaba la posibilidad de resultados falsos positivos de ADA en pleuritis reumatoide y otras asociadas a trastornos inmunológicos. En un estudio incluyendo más de 2000 pacientes consecutivos, Porcel y colaboradores encontraron niveles de ADA $> 35 \text{ U/l}$ en 44% de derrames paraneumónicos complicados, 70% de empiemas y 57% de linfomas (6). En nuestra serie de derrames malignos diagnosticados por toracoscopia, nosotros encontramos ADA $> 35 \text{ U/l}$ en 19 de 297 casos (6%). Tres de ellos eran linfomas, seis mesoteliomas y el resto carcinomas metastásicos de diversos orígenes. Sorprendentemente, en uno de nuestros casos de mesotelioma con ADA alto (61 U/l) coexistía el tumor con la presencia de granulomas caseificantes, en los que se detectó la presencia de *M. tuberculosis* (datos no publicados), y es posible que esto ocurra en otros casos. Por ello, la investigación sistemática del líquido y las muestras de tejido pleural es altamente recomendable si el ADA aparece elevado en presencia de una neoplasia pleural.

La investigación de las *isoenzimas del ADA* proporciona una eficaz herramienta para distinguir verdaderos y falsos resultados positivos: El ADA-1 es una enzima ubicua que se encuentra en muchos tipos celulares, mientras que el ADA-2 es segregado sólo por monocitos y macrófagos, lo que le confiere una marcada eficacia para detectar la presencia de infección tuberculosa (7,8,9). Así, en el estudio de Valdés y colaboradores (10), los valores de ADA-2 superaron el punto de corte de 40 U/l en 123 de 127 pacientes con pleuritis tuberculosa (96,8%).

En la Normativa SEPAR actualizada en 2014 sobre el diagnóstico y tratamiento del derrame pleural (11) se propone que -en áreas de alta prevalencia de tuberculosis y baja tasa de resistencias- no se realicen técnicas más agresivas si un paciente joven (< 35 años) presenta un derrame pleural de predominio linfocítico (relación linfocitos/neutrófilos > 0.70) y el ADA pleural es superior a 35 U/l. En estas circunstancias se estima que la probabilidad de tuberculosis pleural excede el 95%.

En áreas de baja prevalencia de tuberculosis y/o *alta tasa de resistencias* es recomendable hacer biopsia pleural con aguja (preferiblemente con control ecográfico), investigar presencia de granulomas caseificantes y hacer estudio microbiológico exhaustivo de las muestras de líquido y tejido pleural (tinción de Ziehl-Neelsen y cultivo). En un estudio realizado por nuestro grupo sobre 88 pacientes con pleuritis tuberculosa, el cultivo del líquido pleural fue positivo en 12.9% de los casos, mientras que el del tejido obtenido mediante biopsia con aguja de Abrams alcanzó el 54,8%. La tinción de Ziehl-Neelsen fue positiva en el 22,6% de las biopsias, y nula en el líquido pleural. Por otro lado, y aunque su hallazgo no es concluyente, la presencia de granulomas caseificantes se observó en el 78,5% de los casos (12).

Bibliografía

1. Piras MA, Gakis C, Budroni M, Andreoni G. Adenosine deaminase activity in pleural effusions: an aid to differential diagnosis. *Br Med J*. 1978 Dec 23-30;2(6154):1751-2.
2. Liang QL, Shi HZ, Wang K, Qin SM, Qin XJ. Diagnostic accuracy of adenosine deaminase in tuberculous pleurisy: a metaanalysis. *Respir Med* 2008;102:744-54.
3. Querol JM, Barbe F, Manresa F, Esteban L, Cañete C. Low value of adenosine deaminase in tuberculous pleural effusions. *Eur Respir J*. 1990;3:586-587.
4. Baba K, Hoosen AA, Langeland N, Anne M. Dyrhol-Riise. Adenosine deaminase activity is a sensitive marker for the diagnosis of tuberculous pleuritis in patients with very low CD4 counts. *PLoS One* 2008;3:e2788.
5. Chung JH, Kim YS, Kim SI, Park K, Park MS, Kim YS, et al. The diagnostic value of the adenosine deaminase activity in the pleural fluid of renal transplant patients with tuberculous pleural effusion. *Yonsei Med J* 2004;45:661-4.
6. Porcel JM. Advances in the diagnosis of tuberculous pleuritis. *Ann Trans Med* 2016;4,15:282.
7. Valdés L, San José E, Alvarez D, Valle JM. Adenosine deaminase (ADA) isoenzyme analysis in pleural effusions: diagnostic role, and relevance to the origin of increased ADA in tuberculous pleurisy. *Eur Respir J* 1996;9:747-51.
8. Pérez-Rodríguez E, Pérez Walton IJ, Sanchez Hernández JJ, Pallarés E, Rubi J, Jiménez Castro D, et al. ADA1/ADAp ratio in pleural tuberculosis: an excellent diagnostic parameter in pleural fluid. *Respir Med* 1999;93:816-21.
9. Bielsa S, Palma R, Pardina M, et al. Comparison of polymorphonuclear- and lymphocyte-rich tuberculous pleural effusions. *Int J Tuberc Lung Dis* 2013;17:85-9.
10. Valdés L, Alvarez D, San José E, Penela P, Valle JM, García-Pazos JM, et al. Tuberculous pleurisy: a study of 254 patients. *Arch Intern Med*. 1998 Oct 12;158(18):2017-21.
11. Villena Garrido V, Cases Viedma E, Fernández Villar A, De Pablo Gafas A, Pérez Rodríguez E, Porcel Pérez JM, et al. Normativa sobre el diagnóstico y tratamiento del derrame pleural. Actualización. *Arch Bronconeumol* 2014;50,6: 235-249.
12. Leon Jiménez A, Rodríguez Panadero F, Cantos de la Casa A, Del Rey Pérez JJ, López Mejías J. Pleuritis tuberculosa: crítica de las técnicas de estudio de la biopsia pleural. *Arch Bronconeumol* 1986, 22:160-165.



Resumen del artículo

Pleurodesis química para derrames pleurales malignos

Ann Intern Med. 1994 Jan 1;120(1):56-64

Walker-Renard PB, Vaughan LM, Sahn SA.

Los derrames pleurales malignos pueden ser la primera manifestación clínica de un proceso maligno (1), así como el primer signo de recidiva de un tumor. En el momento en que se diagnostica el derrame maligno, tres de cada cuatro pacientes tienen síntomas respiratorios (2). El tratamiento estándar de estos derrames pleurales recurrentes y sintomáticos es la instilación intrapleural de un agente químico en un intento de producir una pleurodesis (3-6).

La pleurodesis química es una intervención médico-quirúrgica que consiste en depositar un compuesto irritante estéril en la cavidad pleural (por ejemplo: talco), para producir la adherencia y fusión de las pleuras visceral y parietal, y conseguir cerrar la cavidad formada entre ambas.

La tetraciclina intrapleural ha sido el agente de elección en los Estados Unidos para realizar una pleurodesis, pero el único fabricante de tetraciclina intravenosa e intramuscular ha cesado la producción (7), por lo que se tiene necesidad de seleccionar la mejor alternativa para la pleurodesis química.

El objetivo de este estudio es proporcionar información sobre los agentes disponibles para la pleurodesis química en el momento de la publicación.

Se realiza una búsqueda, selección y revisión de las publicaciones entre 1966 y 1992 en las que se ha llevado a cabo una pleurodesis química en pacientes con derrame pleural maligno recurrente y sintomático. En esta revisión se extrae información sobre el régimen empleado, el número de pacientes tratados, la tasa de éxito (respuesta completa) y los efectos secundarios.

Los agentes estudiados incluyen Doxiciclina, Minociclina, Clorhidrato de Tetraciclina, Bleomicina, Cisplatino, Citarabina, Doxorrubicina, Etopósido, Fluorouracilo, Interferón- β , Mitomicina-C, *Corynebacterium parvum*, Acetato de Metilprednisolona, y talco.

Se realizó un análisis de un total de 1168 pacientes para valorar la eficacia del agente utilizado en la pleurodesis y 1140 pacientes revisados en relación a la toxicidad.

Según los resultados de esta revisión, la pleurodesis química produjo una respuesta completa en el 64% de los pacientes (752 de 1168). La tasa de éxito de los agentes utilizados en la pleurode-

sis varió desde el 0% con etopósido al 93% con talco. El *Corynebacterium parvum*, las tetraciclinas y la bleomicina tenían tasas de éxito del 76%, 67% y 54%, respectivamente.

Los efectos adversos más frecuentes fueron dolor en el 23% de los pacientes (265 de 1140) y fiebre en el 19% (220 de 1140).

Los autores concluyen que la doxiciclina y la minociclina, con tasas de éxito de 72% y 86%, respectivamente, parecen ser agentes eficaces y de reemplazo a la tetraciclina en el pequeño grupo de pacientes estudiados.

El talco parece ser el agente más eficaz y menos costoso; sin embargo, la insuflación tiene la desventaja de los costes de la toracoscopia y la necesidad de usar anestesia general. La Bleomicina parece ser menos eficaz que el talco y la tetraciclina es sustancialmente más cara.

Recomendaciones para el clínico realizadas en la publicación:

¿Cuál es el enfoque más práctico hoy para el tratamiento de un paciente con un derrame pleural maligno recurrente y sintomático?

La respuesta, a fecha de la publicación, sigue siendo controvertida, y se necesitan más estudios para determinar el mejor agente rentable. El talco parece ser el más eficaz; sin embargo, cuando se administra por insuflación a través de un toracoscopio y bajo anestesia general, se aumenta el gasto. El talco puede ser insuflado con anestesia local o administrado por suspensión con un tubo de drenaje torácico, lo que reduce el coste. Sin embargo, las dosis y el perfil de efectos adversos no se han determinado para la suspensión, y sólo se han estudiado un número limitado de pacientes. La disponibilidad de la toracoscopia puede limitar el uso de talco. La eficacia de la bleomicina y agentes de la clase de la tetraciclina, minociclina y doxiciclina, son similares; sin embargo, el costo de la bleomicina es sustancialmente mayor.

La doxiciclina o minociclina en dosis de al menos 500 mg y 300 mg, respectivamente, administrada a través de un tubo torácico parece ser una alternativa razonable y rentable.

Bibliografía

1. Chernow B et al. Carcinomatous involvement of the pleura: an analysis of 96 patients. *Am J Med.* 1977 Nov;63(5):695-702.
2. Sahn SA. Malignant pleural effusions. *Semin Respir Med.* 1987;9: 43-53.
3. Vaughan LM et al. Alternatives to tetracycline pleurodesis. *Ann Pharmacother.* 1992;24:562-3.
4. Sahn SA. Malignant pleural effusions. *Clin Chest Med.* 1985;6(1):113-25.
5. Oszko MA. Pleural effusions: pathophysiology and management with intrapleural tetracycline. *Drug Intell Clin Pharm.* 1988;22(1):15-20.
6. Fingar BL. Sclerosing agents used to control malignant pleural effusions. *Hosp Pharm.* 1992;27:622-8.
7. Heffner JE, Unruh LC. Tetracycline pleurodesis. Adios, farewell, adieu. *Chest.* 1992;101(1):5-7.



Comentario del experto

La pleurodesis será necesaria en más del 60% de los pacientes con derrame pleural maligno (1), especialmente si ocupa la mayor parte del hemitórax y es recidivante.

El artículo de Walker-Renard y colaboradores marcó un hito en el análisis de la eficacia y complicaciones de los agentes sinfisantes usados hasta esa fecha, y sigue vigente en muchos aspectos. De acuerdo con esta revisión y otros estudios publicados con posterioridad, el talco es el agente de elección. Cuando se dispone de la técnica adecuada, su aplicación en forma pulverizada mediante toroscopia ("poudrage") logra una buena difusión en la cavidad pleural, y ello contribuye a obtener mejores resultados. Puede aplicarse también en suspensión a través de un tubo de drenaje ("slurry"), y esta opción es preferible en pacientes con afectación pleuro-pulmonar contralateral (que no tolerarían el colapso unipulmonar requerido por la toroscopia). En un estudio prospectivo incluyendo 109 pacientes, Stefani et al obtuvieron un 81.9% de éxito con talco seco, frente a 62.2% con talco en suspensión (2). Aunque su aplicación es más simple, el principal inconveniente del "slurry" radica en que –por no ser hidrosoluble– su distribución es irregular, provocando multiloculaciones con frecuencia en la cavidad pleural. Por otro lado, parte de la dosis administrada puede perderse a través del drenaje cuando se aplica aspiración para re-expandir el pulmón (3).

Se requiere que el talco esté libre de contaminantes (asbesto y otros) y que el tamaño de sus partículas sea $> 10 \mu\text{m}$, (aunque lo ideal es que las partículas sean homogéneas en tamaño y forma, con un diámetro medio alrededor de $25 \mu\text{m}$), para prevenir complicaciones asociadas a posible diseminación extrapleural (4,5).

Comentarios sobre otros agentes sinfisantes de uso frecuente:

- Doxiciclina. Aunque puede requerir aplicaciones repetidas, su eficacia clínica ha sido probada en varios estudios, y tiene la ventaja respecto a la aplicación de talco en suspensión de que es hidrosoluble y se puede administrar a través de un catéter fino. El dolor que provoca puede ser agudo y persistente, y requiere intensa analgesia (6).
- Minociclina. Se han descrito algunos efectos adversos, como reacciones de hipersensibilidad, síntomas vestibulares y síndrome lúpico (7).
- Nitrato de plata. Fue el primer agente usado para pleurodesis (Spengler, 1906), y algunos autores lo han propuesto como el agente de elección (8). No obstante, en estudios experimentales en conejos se observó más edema alveolar que con el talco (9) y –si estos resultados se extrapolasen a humanos– los pacientes podrían tener un mayor riesgo de desarrollar complicaciones respiratorias en las horas siguientes a su administración.
- Compuestos yodados. Propuestos como alternativa al talco (10), no están libres de complicaciones, y podrían provocar reacciones alérgicas tras aplicación intrapleural (11).
- Hidróxido sódico. Como ocurre con la mayoría de los agentes esclerosantes, el dolor puede ser importante. No se recomienda la asociación de lidocaína intrapleural para controlar el dolor, porque reaccionaría con el NaOH, y reduciría el efecto sinfisante (12).
- Bleomicina. Es más cara, y potencialmente cardíaca y neumotóxica. Por otro lado, su eficacia ha resultado inferior al talco en estudios clínicos (13).

La instilación del esclerosante provoca una intensa inflamación pleural, con eventual inflamación sistémica que ocurriría no sólo tras aplicación de talco, sino también con otros agentes sinfisantes (14). Una segunda respuesta –ligada a la inflamatoria– es la activación de la coagulación e inhibición de la fibrinólisis, que induce la formación de puentes de fibrina y posterior fibrosis entre pleura visceral y parietal (15).

Hay que asegurarse de que el pulmón es capaz de re-expandirse antes de intentar pleurodesis, que podría fallar si hay una obstrucción bronquial o si la pleura visceral está extensamente infiltrada por tumor o fibrosis ("pulmón atrapado"). No se debe intentar la pleurodesis en pacientes con índice de Karnofsky < 50 o con corta expectativa de vida. La inserción de un catéter tunelizado es una válida alternativa cuando la pleurodesis está contraindicada o si ha fallado un intento de pleurodesis previa.

Bibliografía

1. Rodríguez-Panadero F, Antony VB. Pleurodesis: state of the art. *Eur Respir J* 1997; 10:1648–1654.
2. Stefani A, Natali P, Casali C, Morandi U. Talc poudrage versus talc slurry in the treatment of malignant pleural effusion. A prospective comparative study. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2006 Dec;30(6):827–32.
3. Rodríguez-Panadero F, Janssen JP, Astoul P. Thoracoscopy: general overview and place in the diagnosis and management of pleural effusion. *Eur Respir J* 2006; 28:409–421.
4. Janssen JP, Collier G, Astoul P, Tassi GF, Noppen M, Rodríguez-Panadero F, et al. Safety of pleurodesis with talc poudrage in malignant pleural effusion: a prospective cohort study. *Lancet*. 2007 May 5;369(9572):1535–9.
5. Arellano-Orden E1, Romero-Falcon A, Juan JM, Ocaña Jurado M, Rodríguez-Panadero F, Montes-Worboys A. Small particle-size talc is associated with poor outcome and increased inflammation in thoracoscopic pleurodesis. *Respiration*. 2013;86(3):201–9.
6. Porcel JM, Salud A, Nabal M, Vives M, Esquerda A, Rodríguez-Panadero F. Rapid pleurodesis with doxycycline through a small-bore catheter for the treatment of metastatic malignant effusions. *Support Care Cancer* 2006; 14:5: 475–478.
7. Knowles SR, Shapiro L, Shear NH. Serious adverse reactions induced by minocycline. Report of 13 patients and review of the literature. *Arch Dermatol* 1996; 132:934–939.
8. Paschoalini S, Vargas FS, Marchi E, Pereira JR, Jatene FB, Antonangelo L, Light RW. Prospective randomized trial of silver nitrate vs talc slurry in pleurodesis for symptomatic malignant pleural effusions. *Chest* 2005;128,2:684–688.
9. Vargas FS, Teixeira LR, Vaz MA, Carmo AO, Marchi E, Cury PM, et al. Silver nitrate is superior to talc slurry in producing pleurodesis in rabbits. *Chest* 2000; 118:808–813.
10. Mohsen TA, Zeid AA, Meshref M, Tawfeek N, Redmond K, Ananiadou OG, et al. Local iodine pleurodesis versus thoracoscopic talc insufflation in recurrent malignant pleural effusion: a prospective randomized control trial. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011 Aug;40(2):282–6.
11. Agarwal R, Aggarwal AN, Gupta D, Jindal SK. Efficacy and safety of iodopovidone in chemical pleurodesis: a meta-analysis of observational studies. *Respir Med* 2006; 100,11:2043–2047.
12. Teixeira LR, Vargas FS, Carmo AO, Cukier A, Silva LM, Light RW. Effectiveness of sodium hydroxide as a pleural sclerosing agent in rabbits: influence of concomitant intrapleural lidocaine. *Lung* 1996; 174:325–332.
13. Hartman DL, Gaither JM, Kesler KA, Mylet DM, Brown JW, Mathur PN. Comparison of insufflated talc under thoracoscopic guidance with standard tetracycline and bleomycin pleurodesis for control of malignant pleural effusions. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105, 4:743–747.
14. Ukale V, Agrenius V, Widström O, Hassan A, Hillerdal G. Inflammatory parameters after pleurodesis in recurrent malignant pleural effusions and their predictive value. *Respir Med*. 2004 Dec;98(12):1166–72.
15. Rodríguez-Panadero F, Montes-Worboys A. Mechanisms of pleurodesis. *Respiration*. 2012;83(2):91–8.

Bibliografía complementaria de alto impacto científico

1. Anderson CB et al. The treatment of malignant pleural effusions. *Cancer*. 1974 Apr;33(4):916-22.
2. Andre F et al. Malignant effusions and immunogenic tumour-derived exosomes. *Lancet*. 2002 Jul 27;360(9329):295-305.
3. Barnes PF et al. Cytokine production at the site of disease in human tuberculosis. *Infect Immun*. 1993 Aug;61(8):3482-9.
4. Barnes PF et al. Local production of tumor necrosis factor and IFN-gamma in tuberculous pleuritis. *J Immunol*. 1990 Jul 1;145(1):149-54.
5. Bartlett JG et al. Anaerobic infections of the lung and pleural space. *Am Rev Respir Dis*. 1974 Jul;110(1):56-77.
6. Baumann MH et al. Management of spontaneous pneumothorax: an American College of Chest Physicians Delphi consensus statement. *Chest*. 2001 Feb;119(2):590-602.
7. **Becklake MR. Asbestos-related diseases of the lung and other organs: their epidemiology and implications for clinical practice. *Am Rev Respir Dis*. 1976 Jul;114(1):187-227.**
8. Berger HW et al. Tuberculous pleurisy. *Chest*. 1973 Jan;63(1):88-92.
9. Brenner J et al. Malignant mesothelioma of the pleura: review of 123 patients. *Cancer*. 1982 Jun 1;49(11):2431-5.
10. Briselli M. Solitary fibrous tumors of the pleura: eight new cases and review of 360 cases in the literature. *Cancer*. 1981 Jun 1;47(11):2678-89.
11. Brochard L et al. Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. The Multicenter Trial Group on Tidal Volume reduction in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 Dec;158(6):1831-8.
12. Carlon GC et al. High-frequency positive-pressure ventilation in management of a patient with bronchopleural fistula. *Anesthesiology*. 1980 Feb;52(2):160-2.
13. Chernow B et al. Carcinomatous involvement of the pleura: an analysis of 96 patients. *Am J Med*. 1977 Nov;63(5):695-702.
14. Colice GL et al. Medical and surgical treatment of parapneumonic effusions: an evidence-based guideline. *Chest*. 2000 Oct;118(4):1158-71.
15. Craighead JE et al. The pathology of asbestos-associated diseases of the lungs and pleural cavities: diagnostic criteria and proposed grading schema. Report of the Pneumoconiosis Committee of the College of American Pathologists and the National Institute for Occupational Sa *Arch Pathol Lab Med*. 1982 Oct 8;106(11):544-96.
16. Craighead JE et al. The pathogenesis of asbestos-associated diseases. *N Engl J Med*. 1982 Jun 17;306(24):1446-55.
17. Denning DW. Chronic cavitary and fibrosing pulmonary and pleural aspergillosis: case series, proposed nomenclature change, and review. *Clin Infect Dis*. 2003 Oct 1;37 Suppl 3:S265-80.
18. Dettlerbeck FC et al. Invasive mediastinal staging of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007 Sep;132(3 Suppl):2025-2205.
19. Dresler CM et al. Phase III intergroup study of talc poudrage vs talc slurry sclerosis for malignant pleural effusion. *Chest*. 2005 Mar;127(3):909-15.
20. England DM et al. Localized benign and malignant fibrous tumors of the pleura. A clinicopathologic review of 223 cases. *Am J Surg Pathol*. 1989 Aug;13(8):640-58.
21. Golden MP et al. Extrapulmonary tuberculosis: an overview. *Am Fam Physician*. 2005 Nov 1;72(9):1761-8.
22. Gross NJ. Pulmonary effects of radiation therapy. *Ann Intern Med*. 1977 Jan;86(1):81-92.
23. Hausheer FH et al. Diagnosis and treatment of malignant pleural effusion. *Cancer Metastasis Rev*. 1987;6(1):23-40.
24. Hermanek P et al. International Union Against Cancer. Classification of isolated tumor cells and micrometastasis. *Cancer*. 1999 Dec 15;86(12):2668-73.
25. Jensek RJ et al. Segmental resection for lung cancer. A fifteen-year experience *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1973 Oct;66(4):563-72.
26. Johnston WW. The malignant pleural effusion. A review of cytopathologic diagnoses of 584 specimens from 472 consecutive patients. *Cancer*. 1985 Aug 15;56(4):905-9.
27. Kim KI et al. Clinically suspected pulmonary embolism: utility of spiral CT. *Radiology*. 1999 Mar;210(3):693-7.
28. Kumar A et al. Continuous positive-pressure ventilation in acute respiratory failure-Effects on hemodynamics and lung function *N Engl J Med* 1970; 283(26):1430
29. Leung AN et al. CT in differential diagnosis of diffuse pleural disease. *AJR Am J Roentgenol*. 1990 Mar;154(3):487-92.
30. **Light RW et al. Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates. *Ann Intern Med*. 1972 Oct;77(4):507-13.**
31. Light RW et al. Cells in pleural fluid. Their value in differential diagnosis. *Arch Intern Med*. 1973 Dec;132(6):854-60.
32. Lois M et al. Bronchopleural fistulas: an overview of the problem with special focus on endoscopic management. *Chest*. 2005 Dec;128(6):3955-65.
33. Mack MJ et al. Present role of thoracoscopy in the diagnosis and treatment of diseases of the chest. *Ann Thorac Surg*. 1992 Sep;54(3):403-8
34. Maskell NA et al. U.K. Controlled trial of intrapleural streptokinase for pleural infection. *N Engl J Med*. 2005 Mar 3;352(9):865-74.
35. McCloud TC et al. Imaging the pleura: sonography, CT, and MR imaging. *AJR Am J Roentgenol*. 1991 Jun;156(6):1145-53.
36. Menzies R et al. Thoracoscopy for the diagnosis of pleural disease. *Ann Intern Med*. 1991 Feb 15;114(4):271-6.
37. Mossman BT et al. Asbestos-related diseases. *N Engl J Med*. 1989 Jun 29;320(26):1721-30.
38. Müller NL. Imaging of the pleura. *Radiology*. 1993 Feb;186(2):297-309.
39. Nador RG et al. Primary effusion lymphoma: a distinct clinicopathologic entity associated with the Kaposi's sarcoma-associated herpes virus. *Blood*. 1996 Jul 15;88(2):645-56.
40. **Ocaña I et al. Adenosine deaminase in pleural fluids. Test for diagnosis of tuberculous pleural effusion. *Chest*. 1983 Jul;84(1):51-3.**
41. Papazian L et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2010 Sep 16;363(12):1107-16.
42. Piccinino F et al. Complications following percutaneous liver biopsy. A multicentre retrospective study on 68,276 biopsies. *J Hepatol*. 1986;2(2):165-73.
43. Prakash UB et al. Comparison of needle biopsy with cytologic analysis for the evaluation of pleural effusion: analysis of 414 cases. *Mayo Clin Proc*. 1985 Mar;60(3):158-64.
44. Robinson BW et al. Mesothelin-family proteins and diagnosis of mesothelioma. *Lancet*. 2003 Nov 15;362(9396):1612-6.
45. Rusch VW. A proposed new international TNM staging system for malignant pleural mesothelioma. From the International Mesothelioma Interest Group. *Chest*. 1995 Oct;108(4):1122-8.
46. Sahn SA. State of the art. The pleura. *Am Rev Respir Dis*. 1988 Jul;138(1):184-234.
47. **Stanton MF et al. Mechanisms of mesothelioma induction with asbestos and fibrous glass. *J Natl Cancer Inst*. 1972 Mar;48(3):797-821.**
48. Stephens RV. Use of concentrated, balanced, liquid elemental diet for nutritional management of catabolic states. *Ann Surg*. 1969 Oct;170(4):642-68.
49. Stover DE et al. Spectrum of pulmonary diseases associated with the acquired immune deficiency syndrome. *Am J Med*. 1985 Mar;78(3):429-37.
50. Valdés L et al. Tuberculous pleurisy: a study of 254 patients. *Arch Intern Med*. 1998 Oct 12;158(18):2017-21.
51. **Walker-Renard PB et al. Chemical pleurodesis for malignant pleural effusions *Ann Intern Med*. 1994 Jan 1;120(1):56-64**
52. Yang PC et al. Value of sonography in determining the nature of pleural effusion: analysis of 320 cases. *AJR Am J Roentgenol*. 1992 Jul;159(1):29-33.
53. Yazicioglu S et al. Pleural calcification, pleural mesotheliomas, and bronchial cancers caused by tremolite dust. *Thorax*. 1980 Aug;35(8):564-9.

Con el patrocinio de

