

# LAS 5 MEJORES PUBLICACIONES SOBRE...

## MÓDULO V

OXIGENOTERAPIA Y REHABILITACIÓN RESPIRATORIA. Maria Rosa Güell

TABAQUISMO. Carlos Jiménez

VENTILACIÓN NO INVASIVA. Juan F. Masa Jiménez

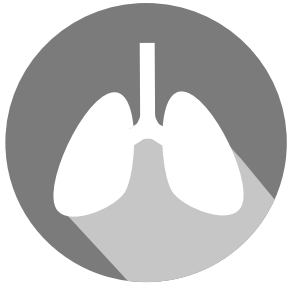
COORDINACIÓN  
Vicente Plaza

Título original: LAS 5 MEJORES PUBLICACIONES SOBRE...  
© 2018 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-ES-CHI-053517-MF



# ÍNDICE

Revisión a cargo de los doctores:

	Página
<b>Oxigenoterapia y rehabilitación respiratoria</b> .....	<b>1</b>
<b>Maria Rosa Güell</b> Consultor Senior. Responsable Unidad de Rehabilitación Respiratoria Departament Pneumologia Hospital Santa Creu i Sant Pau Barcelona	
<b>Tabaquismo</b> .....	<b>13</b>
<b>Carlos Jiménez</b> Jefe de la Unidad Especializada en Tabaquismo Comunidad de Madrid Madrid	
<b>Ventilación no invasiva</b> .....	<b>25</b>
<b>Juan F. Masa Jiménez</b> Jefe del Servicio de Neumología Hospital San Pedro de Alcántara Cáceres CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES). ISCIII Madrid	





## 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 cinco módulos: Módulo I, asma, broncoscopia y cáncer broncopulmonar. Módulo II, enfermedades intersticiales, función pulmonar y neumonía-bronquiectasias. Módulo III, EPOC, hipertensión pulmonar y pleura. Módulo IV, apnea del sueño, trasplante y tromboembolia pulmonar. Y Módulo V, oxigenoterapia y rehabilitación, tabaquismo 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

# La oxigenoterapia continua o nocturna en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica hipoxémica: un ensayo clínico

Ann Intern Med. 1980 Sep;93(3):391-8.

[No authors listed]

Los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica e hipoxemia tienen un mal pronóstico a pesar de los regímenes de tratamiento dirigidos a mejorar la función mecánica de los pulmones (1). Debido a esto, estos pacientes son a menudo tratados con oxígeno suplementario en forma ambulatoria. Estudios iniciales sobre este tratamiento, compararon pacientes antes y después de la oxigenoterapia e indicaron que la terapia crónica con O<sub>2</sub> mejoró la tolerancia al ejercicio, disminuyó la hipertensión pulmonar y la eritrocitosis y mejoró la función neuropsicológica (2-6).

La administración prolongada de oxígeno es una forma costosa de tratamiento, particularmente cuando los pacientes ambulatorios utilizan unidades portátiles. No está claro si la terapia continua con O<sub>2</sub> es necesaria; los pacientes sufren la hipoxemia más grave durante el sueño (7), y es posible que las secuelas hipoxémicas como la eritrocitosis y la hipertensión pulmonar puedan prevenirse con la administración nocturna de oxígeno, exclusivamente. De hecho, hay alguna evidencia de que la hipertensión pulmonar se puede reducir con tan sólo 15 horas de administración de oxígeno al día (8-10).

En base a esto, la División de Enfermedades Pulmonares del Instituto Nacional de Corazón, Pulmón y Sangre inició un ensayo clínico multicéntrico con la participación de 6 centros y más de 200 pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica hipoxémica.

Los participantes se asignaron al azar a un grupo con terapia continua de Oxígeno u otro grupo con terapia nocturna de Oxígeno durante 12 horas a los que se les realizó un seguimiento durante al menos 12 meses (media de 19,3 meses).

Según los resultados de este estudio, la mortalidad global en el grupo de tratamiento con O<sub>2</sub> nocturno fue casi el doble que en el grupo de tratamiento con O<sub>2</sub> continuo ( $p = 0,01$ ).

Para discernir si ciertos tipos de pacientes se beneficiaron de la terapia continua con O<sub>2</sub>, se dividieron a los pacientes, de ambos grupos de tratamiento, en subgrupos según las características que se consideraron clínicamente importantes. Muchos subgrupos mostraron un beneficio significativo de supervivencia con tratamiento continuo con O<sub>2</sub>, lo que refleja una reducción de la mortalidad general asociada a este tratamiento.

En general, los pacientes con hipoventilación y la función pulmonar relativamente pobre, pCO<sub>2</sub> arterial alto, pH bajo, saturación nocturna de oxígeno baja, Capacidad Vital Forzada (CVF) baja y Capacidad residual funcional (FRC) alta, mostraron una supervivencia incrementada con tratamiento continuo O<sub>2</sub>. Lo mismo ocurrió en los pacientes con trastornos cerebrales más severos y niveles altos de alteración del estado de ánimo. Por todo esto, los investigadores concluyen que el efecto de la terapia continua de O<sub>2</sub> fue sorprendente en los pacientes más enfermos.

Los investigadores consideran que los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica hipoxémica deben ser tratados con O<sub>2</sub> continuo, no habiendo lugar para la terapia nocturna con O<sub>2</sub>. El oxígeno continuo es mejor que el nocturno, al menos en pacientes gravemente enfermos.

## Bibliografía

1. Burrows B et al. Course and prognosis of chronic obstructive lung disease. A prospective study of 200 patients. *N Engl J Med.* 1969 Feb 20;280(8):397-404.
2. Levine BE et al. The role of long-term continuous oxygen administration in patients with chronic airway obstruction with hypoxemia. *Ann Intern Med.* 1967 Apr;66(4):639-50.
3. Petty TL et al. Clinical evaluation of prolonged ambulatory oxygen therapy in chronic airway obstruction. *Am J Med.* 1968 Aug;45(2):242-52.
4. Abraham AS et al. Reversal of pulmonary hypertension by prolonged oxygen administration to patients with chronic bronchitis. *Circ Res.* 1968 Jul;23(1):147-57.
5. Krop HD et al. Neuropsychologic effects of continuous oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest.* 1973 Sep;64(3):317-22.
6. Stewart BN et al. Long-term results of continuous oxygen therapy at sea level. *Chest.* 1975 Oct;68(4):486-92.
7. Koo KW et al. Arterial blood gases and pH during sleep in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med.* 1975 May;58(5):663-70.
8. Stark RD et al. Daily requirement of oxygen to reverse pulmonary hypertension in patients with chronic bronchitis. *Br Med J.* 1972 Sep 23;3(5829):724-8.
9. Stark RD et al. Long-term domiciliary oxygen in chronic bronchitis with pulmonary hypertension. *Br Med J.* 1973 Sep 1;3(5878):467-70.
10. Lenfant C. Twelve- or 24-hour oxygen therapy: why a clinical trial? *JAMA.* 1980 Feb 8;243(6):551-2.



## Comentario del experto

La importancia de este artículo radica en que fue el primero que evaluó el impacto de la oxigenoterapia continua a domicilio sobre la mortalidad, la hipertensión arterial pulmonar (HTP) y la capacidad de ejercicio en una población de 203 pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) e insuficiencia respiratoria con hipercapnia o no definida por una  $\text{PaO}_2 < 55-59$  mmHg, poliglobulia y signos de insuficiencia cardíaca derecha o Cor Pulmonale.

El estudio, conocido como **NOTT**, comparaba el uso de oxígeno durante la noche -NOT- 12 horas ( $n = 102$  pacientes) con el uso continuo 24 horas -OCD- ( $n = 101$ ). En los pacientes del grupo NOT la mortalidad fue 1.94 veces superior que en el grupo OCD, estos consiguieron incrementar la supervivencia a 8 años e incluso una reducción en HTP.

Paralelamente el Medical Research Council (**MRC**) en el año 1981 (1), inició un estudio en 87 pacientes con EPOC y una  $\text{PaO}_2 < 60$  mmHg, hipercapnia y Cor Pulmonale, que fueron aleatorizados a recibir oxígeno 15 horas/día o no usar oxígeno. En el seguimiento a 5 años se objetivó que 19/42 pacientes murieron en el grupo OCD y 30/45 en el grupo control.

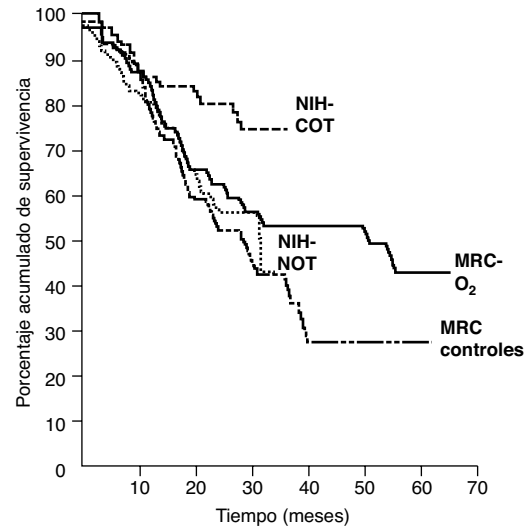
Estos dos estudios tienen defectos metodológicos (escasa población para un estudio de mortalidad, seguimiento sin evaluar cumplimiento, estudios posteriores que de forma retrospectiva con la misma población analizan aspectos como calidad de vida, alteración neuropsicológica, etc.), sin embargo, considerando en el momento en que se realizaron hay que decir que tienen un gran valor y, de hecho han sido la base para establecer los criterios convencionales de OCD y las horas recomendadas de tratamiento en todo el mundo hasta hoy en día.

Desde esos años, podríamos afirmar que no hay ningún estudio bien diseñado que nos permita contradecir los criterios establecidos, y, en concreto sobre la supervivencia. Únicamente hay algunos que analizan aspectos varios y de forma parcial, tales como el posible beneficio en la HTP, la capacidad de esfuerzo, la calidad de vida relacionada con la salud, (CVRS), las indicaciones o las horas de cumplimiento.

En esta línea es importante destacar el trabajo de Zielinsky et al (2) del año 1998. Los autores demostraron que el uso de OCD de 14-15 horas en pacientes con EPOC produce una pequeña reducción de la HTP en los 2 primeros años pero posteriormente se estabiliza a los valores iniciales a lo largo de 6 años, independientemente de la progresión de la enfermedad. Por lo tanto, reafirma los hallazgos de los estudios previos. Podríamos concluir que a partir de los estudios del NOTT, MRC y Zielinsky posiblemente esta mejoría-estabilización de la HTP es el factor que permite incrementar la supervivencia.

Unos años más tarde distintos autores se plantearon la ampliación de las indicaciones de OCD en relación a los criterios establecidos según el NOTT y el MRC en dos vertientes: en pacientes con EPOC pero hipoxemia moderada y en pacientes con enfermedades distintas de la EPOC.

Gorecka et al (3) demuestran que la supervivencia a los 3 años en pacientes con una hipoxemia moderada ( $\text{PaO}_2$  56-65 mmHg) es la misma si los pacientes reciben o no OCD. Recientemente, The LTOT trial group (4) en un intento de revalidar esta afirmación realizaron un estudio aleatorizado en 738 pacientes con EPOC y moderada hipoxemia ( $\text{SpO}_2$  89-93%) además de pacientes solo con desaturación al esfuerzo. Los sujetos fueron aleatorizados a recibir OCD (368) o no (370). La conclusión fue que la OCD en pacientes con moderada hipoxemia no afecta la supervivencia, las hospitalizaciones, la CVRS, los síntomas o la depresión. Sin embargo, este



Curvas de supervivencia de los estudios del NOTT<sup>2</sup> y MRC<sup>3</sup>, NIH-COT: oxígeno continuo; NIH-NOT: oxígeno nocturno; MRC controles: no oxígeno

estudio debe leerse con mucha cautela puesto que tiene muchos defectos importantes: 1) hay una mezcla de población: pacientes con insuficiencia respiratoria y pacientes solo con desaturación al esfuerzo; 2) se incluyen enfermos diagnosticado de EPOC por radiología y no por función pulmonar; 3) la hipoxemia se define por pulsioximetría y no por gases arteriales; 4) el ajuste del flujo de oxígeno es uniforme en todos a 2 litros sin evaluar si corrige adecuadamente la  $\text{SpO}_2$ ; 5) cabe la posibilidad de que algún paciente del grupo sin OCD tuviese oxígeno en domicilio como indicación previa; 6) se desconocen las fuentes de oxígeno portátil; y, 7) no se evalúa la adherencia al tratamiento fundamentalmente en los pacientes que solo usan oxígeno durante la deambulacion. Por lo tanto, creo que no podemos aceptar la conclusión del estudio.

Por otro lado, cada vez hay más autores que abogan por prescribir OCD en enfermedades distintas de la EPOC: enfermedad intersticial, fibrosis quística, SAHOS, hipertensión pulmonar, enfermedad neuromuscular, obesidad-hipoventilación, cardiopatías, o en tratamientos paliativos, así como en paciente con EPOC que solo presentan desaturación durante el sueño o el ejercicio. En todas ellas hay estudios aislados, a menudo controvertidos y sin conclusiones que produzcan un grado de evidencia o de recomendación fuerte. Actualmente, las guías tanto internacionales (5) como nacionales (6) intentan recopilar estos resultados. Destacaríamos por su claridad y meticulosidad la guía de la BTS (5). De hecho en la práctica diaria cada vez más se prescribe OCD en todas estas patologías siguiendo los criterios clásicos para la EPOC basados en los estudios del NOTT y MRC.

En cuanto a las horas de tratamiento todas las guías, a partir de los resultados del NOTT (actualmente analizado) y MRC<sup>2</sup>, establecen que debe ser al menos 16 horas al día. Sin embargo, si observamos detenidamente la gráfica que reúne los resultados de ambos estudios, (Fig. 1), se observa que los pacientes que en el estudio NOTT, llevaban 24 horas oxígeno, (en realidad eran unas 18 horas) tienen una clara mejoría de la supervivencia en relación a los que hacían tratamiento nocturno o 15 horas y estos tienen una mortalidad cercana a los que no llevaban tratamiento. Es cierto que en el momento en que se realizaron estos estudios no había sistemas portátiles de oxigenoterapia, lo que suponía que hacer 24 horas era esclavizar a los pacientes a su domicilio. Hoy en día, disponemos de muchos sistemas que permiten salir del domicilio y, por lo tanto cumplir el máximo de





horas de tratamiento. También es cierto que en los últimos 40 años, desde que tratamos los pacientes con EPOC e insuficiencia respiratoria con OCD, hemos conseguido reducir las hospitalizaciones, y apenas vemos en la práctica diaria HTP o cor pulmonale si cumplen adecuadamente con las normativas establecidas de realizar el OCD al menos 16 horas tal como se establece a partir de estos dos estudios clásicos. De hecho recientemente, Ahmadi et al (7) han puesto en tela de juicio la indicación de 24 horas. Se trata de un estudio poblacional, prospectivo y observacional desarrollado en Suecia revisando las bases de datos de pacientes que recibían OCD. El objetivo del estudio fue evaluar si el tratamiento 24 horas con OCD disminuía la mortalidad en relación a hacer solo 15 horas. Los autores no encontraron diferencias entre grupos. Es un estudio ambicioso y muy interesante para poder definir una variable tan importante y con tanto impacto sobre los pacientes como es las horas de tratamiento. Sin embargo, desde mi punto de vista está metodológicamente mal planteado para contestar a esta pregunta y tiene además varios defectos: 1) es observacional; 2) no se registra el cumplimiento; 3) no se conoce la fuente portátil utilizada en los pacientes portadores de OCD 24 horas y, 4) no analizan si se hizo un buen ajuste del flujo para corregir la desaturación.

En resumen, nos encontramos en el mismo punto de la década de los 80, seguimos criterios de acuerdo con los resultados de los

estudios NOTT y MRC y por extensión los aplicamos a otras enfermedades y otras situaciones clínicas.

Es fundamental poder avanzar con estudios más completos y poder modificar mejor las guías de acuerdo con todos los sistemas de oxígeno estático y portátil que disponemos actualmente y que no tenían en los años 80.

## Bibliografía

1. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. *Lancet* 1981; 1: 681-686.
2. Zieliński J, Tobiasz M, Hawryłkiewicz I, Sliwiński P, Pałasiewicz G. Effects of long-term oxygen therapy on pulmonary hemodynamics in COPD patients: a 6-year prospective study. *Chest* 1998; 1131: 65-70.
3. Górecka D, Gorzelak K, Sliwiński P, Tobiasz M, Zieliński J. Effect of long-term oxygen therapy on survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease with moderate hypoxaemia. *Thorax* 1997; 52: 674-679.
4. The Long-Term Oxygen Treatment Trial Research Group. A Randomized Trial of Long-Term Oxygen for COPD with Moderate Desaturation *N Engl J Med* 2016;375:1617-27. DOI: 10.1056/NEJMoa1604344
5. Hardinge M., Annandale J., Bourne S, Cooper B et al. BTS Guidelines for Home Oxygen use in adults. *Thorax* 2015; 70: i1-i43. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2015-206865
6. Ortega Ruiz F., Díaz Lobato S., Galdiz Iturric JB., García Rios F, Güell Rous MR, Morante Velez F., Puente Maestu L., Tàrrega Camarasa J. Normativa SEPAR: Oxigenoterapia continua domiciliaria. *Archivos de Bronconeumol* 2014; 2014;50(5):185-200.
7. Zainab Ahmadi, Josefin Sundh, Anna Bornefalk-Hermansson, and Magnus Ekström. Long-Term Oxygen Therapy 24 vs 15 h/day and Mortality in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *PLoS One*. 2016; 11(9): e0163293.



## Resumen del artículo

### Ensayo clínico doble ciego de oxígeno nocturno suplementario para la desaturación del sueño en pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica y una PaO<sub>2</sub> diurna por encima de 60 mm Hg

Fletcher EC, Luckett RA, Goodnight-White S, Miller CC, Qian W, Costaragos-Galarza C.

Am Rev Respir Dis. 1992 May;145(5):1070-6.

Se han descrito descensos episódicos en la saturación arterial nocturna de oxihemoglobina en pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) (1). Estos descensos no están asociados a la apnea del sueño y se cree que son el resultado de la combinación de una hipoventilación y alteraciones del intercambio gaseoso que acompañan al sueño y que se desarrollan a partir del cambio del control ventilatorio y la configuración de la pared torácica, especialmente en el sueño REM (2-4).

En estudios previos se han descrito elevaciones transitorias de la presión arterial pulmonar y resistencia vascular que acompañan a esta hipoxemia episódica (5-7). En consecuencia, varios autores han propuesto que la desaturación episódica durante el sueño REM puede contribuir al desarrollo de hipertensión pulmonar crónica en pacientes con EPOC (8, 9).

El presente estudio fue diseñado para determinar si el oxígeno suplementario mejoraría la hemodinámica cardiopulmonar en pacientes con desaturación nocturna episódica. El estudio se limitó a pacientes con EPOC cuya PaO<sub>2</sub> en reposo diurno era igual o superior a 60 mmHg, ya que aquellos en los que el PaO<sub>2</sub> era inferior a 55 mmHg serían candidatos a oxígeno suplementario continuo en el hogar, según criterios convencionales.

El diseño del estudio fue un ensayo doble ciego de tres años de duración, con oxígeno administrado durante el sueño por cánula nasal a 3 L/m (grupo de oxígeno) en comparación con aire comprimido a 3 L/m (grupo simulado). Por otro lado se realizó un seguimiento abierto a un tercer grupo de pacientes con EPOC, confirmados por polisomnografía como no desaturados, durante el mismo período de tiempo, para permitir la comparación de los datos con los de estudios publicados anteriormente a largo plazo.

El presente estudio fue diseñado para examinar si la hipoxia episódica puede afectar a varios parámetros de la función endógena, y si el oxígeno suplementario, sólo durante el sueño, podría alterar el curso de la hipertensión pulmonar, la función cardíaca y la hematopoyesis en estos pacientes.

Los nuevos hallazgos importantes de este estudio son: 1) Los pacientes con desaturación nocturna que recibieron oxígeno suplementario durante el sueño, en un período de 36 meses, muestran una tendencia descendente significativa en la presión de la arteria pulmonar en comparación con los pacientes desaturados tratados con aire comprimido. 2) No hubo diferencias detectables en los parámetros no vasculares de la hipoxia, como la hemoglobina y el número de glóbulos rojos, entre los grupos oxigenado y simulado.

Los hallazgos de este estudio nos llevan a concluir que el oxígeno nasal nocturno suplementario utilizado para revertir la desaturación episódica del sueño REM en pacientes con EPOC cuya PaO<sub>2</sub> diurna está por encima de 60 mm Hg puede tener un efecto beneficioso en la reducción de la presión arterial pulmonar.

Se desconoce el papel en la reducción de la morbilidad (exacerbaciones, disnea, mortalidad, etc.) mediante la disminución de la presión de la arteria pulmonar en esta población. El resultado más importante de este estudio es la alta mortalidad inesperada entre los pacientes no hipoxémicos con desaturación nocturna y el posible papel que el oxígeno podría jugar en la mejora de la supervivencia entre estos pacientes.

Los hallazgos de este estudio justifican el inicio de un estudio cooperativo multicéntrico para examinar el efecto del oxígeno suplementario nocturno en la disminución de la mortalidad en pacientes con EPOC con desaturación nocturna que no son calificados como candidatos para oxígeno domiciliario diurno, según los criterios actuales.

## Bibliografía

1. Trask CH et al. Oximeter studies on patients with chronic obstructive emphysema, awake and during sleep. *N Engl J Med.* 1962 Mar 29;266: 639-42.
2. Catterall JR et al. Transient hypoxemia during sleep in chronic obstructive pulmonary disease is not a sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis.* 1983 Jul;128(1):24-9.
3. Fletcher EC et al. Nonapneic mechanisms of arterial oxygen desaturation during rapid-eye-movement sleep. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol.* 1983 Mar;54(3):632-9.
4. Hudge DW et al. Contribution of hypoventilation to sleep oxygen desaturation in chronic obstructive pulmonary disease. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol.* 1983 Sep;55(3):669-77.
5. Wynne JW et al. Disordered breathing and oxygen desaturation during sleep in patients with chronic obstructive lung disease (COLD). *Am J Med.* 1979 Apr;66(4):573-9.
6. Douglas NJ et al. Transient hypoxemia during sleep in chronic bronchitis and emphysema. *Lancet.* 1979 Jan 6;1(8106):1-4.
7. Fletcher EC et al. Cardiopulmonary hemodynamics during sleep in subjects with chronic obstructive pulmonary disease: the effect of short and long term oxygen. *Chest.* 1984 Jan;85(1):6-14.
8. Flenley DC. Clinical hypoxia: causes, consequences, and correction. *Lancet.* 1978 Mar 11;1(8063):542-6.
9. Block AJ et al. The origins of cor pulmonale, a hypothesis. *Chest.* 1979 Feb;75(2):109-10.



## Comentario del experto

Tras la constatación con los estudios del NOT (1) y MRC (2) de la mejoría en la supervivencia, la calidad de vida y los parámetros hemodinámicos así como la reducción de las exacerbaciones, con el uso de oxígeno al menos 16 horas diarias en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), quedaban dos preguntas en el aire: ¿qué pasa con los pacientes que únicamente presentan desaturación de la oxihemoglobina ( $SpO_2$ ) de noche? y ¿qué pasa en condiciones de esfuerzo?

Estudios previos demostraron que la caída de la  $SpO_2$  episódica durante el sueño en pacientes con EPOC era debida no a un síndrome de apnea-hipopnea del sueño sino a hipoventilación asociada a alteraciones del intercambio de gases secundarias a la propia EPOC, fundamentalmente durante la fase REM. Estas desaturaciones episódicas podrían producir un progresivo incremento de la presión arterial pulmonar (PAP) durante la fase REM del sueño, produciendo una hipertensión pulmonar (HTP) (3).

Este estudio de Fletcher et al, fue el primero que abordó de forma importante si el uso de oxígeno en pacientes con EPOC sin criterios de oxigenoterapia convencional (OCD) y desaturación nocturna podía reducir la HTP y, en consecuencia mejorar la supervivencia de estos pacientes.

Es un estudio con una metodología muy meticulosa y un largo seguimiento (3 años) en que se compara el uso de oxígeno con concentrador y gafas nasales a 3 litros por minuto vs aire comprimido al mismo flujo y con concentrador, de forma aleatorizada en pacientes que presentaban desaturación de acuerdo con la definición propuesta por este grupo que se resume como "al menos 5 minutos o más con  $SpO_2 < 90\%$  o bien alcanzar al menos una vez (en general en fase REM) una  $SpO_2 < 85\%$  o inferior", evidentemente precisa de una polisomnografía (PSG) (4). La PSG se realizó en fase inicial y se repitió a los 18 y 36 meses. Además, la PSG inicial se hacía al menos en tres situaciones: basal para confirmar la presencia de desaturación, con aire comprimido y con oxígeno ambos 3 litros/minuto. En el estudio nocturno con oxígeno se comprobaba si se alcanzaba una adecuada corrección de la  $SpO_2$  (94-98%). Se realizaba un cateterismo derecho para medir la PAP y además se hacía siempre en las mismas condiciones a fin de evitar factores de confusión como el efecto de la presión intratorácica secundaria a la propia enfermedad. Finalmente, el cumplimiento con el tratamiento a lo largo de los 3 años era fuertemente monitorizado.

Los resultados muestran que el uso de oxígeno en los pacientes con EPOC y desaturación nocturna reduce la PAP, lo que podría incrementar la supervivencia, aspecto no valorado en este estudio. Sin embargo, el uso de oxígeno nocturno no parece influenciar en ningún otro aspecto como exacerbaciones, disnea, mortalidad o retraso en la aparición de insuficiencia respiratoria de día.

Lo cierto es que hay escasos autores, que evalúen el papel de la OCD en los pacientes con EPOC y desaturación nocturna.

En los estudios europeos, la definición de desaturación nocturna varía en relación a la presentada por Fletcher et al (4). Se define como la presencia de una  $SpO_2 < 90\%$  al menos un 30% del tiempo de sueño (5) (definición aceptada en la mayoría de países).

Chaouat et al (6), en un estudio multicéntrico, aleatorizado con 76 pacientes con EPOC y desaturación nocturna, sin apnea del sueño (SAHOS), analizaron el beneficio del oxígeno comparando un grupo con oxígeno ajustado para mantener una  $SpO_2 > 90\%$  y el otro sin suplemento de oxígeno. Los resultados mostraron que en el seguimiento no hubo diferencias ni en la aparición de insuficiencia respiratoria (IR) diurna, ni en la supervivencia o en la HTP entre los dos grupos.

Estos resultados, aunque pobres, han hecho que las guías internacionales (7) y nacionales (8), no recomiendan el uso de oxígeno en los pacientes con EPOC que solo presentan desaturación durante el sueño, ya que no ha demostrado mejorar la supervivencia ni enlentecer la aparición de IR de día o mejorar la calidad del sueño, únicamente está el estudio analizado actualmente de Fletcher et al, que demuestra una reducción en la HTP.

Del mismo modo, la indicación de OCD nocturno en pacientes con enfermedades respiratorias distintas de la EPOC y con desaturación durante el sueño, como fibrosis quística, enfermedad intersticial, etc., no tienen indicación de tratamiento con oxígeno nocturno (Grado B) (7).

Por otro lado, la indicación de OCD debería hacerse en pacientes con desaturación nocturna en el contexto de cardiopatía, cuando existen signos de insuficiencia cardíaca y alteraciones nocturnas del sueño, una vez descartada la presencia de causas de hipoventilación o de SAHOS que requieran una tratamiento específico con ventilación no invasiva o con CPAP, tal como sugieren las guías internacionales (Grado B) (7).

En mi opinión, creo que debe individualizarse la prescripción y de acuerdo con la guía Canadiense (9) hay que considerar el uso de oxígeno si el paciente tiene una HTP o patología cardíaca asociada, como arritmias, cardiopatía isquémica o Cor Pulmonale.

## Bibliografía

1. La oxigenoterapia continua o nocturna en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica hipoxémica: un ensayo clínico Ann Intern Med. 1980 Sep;93(3):391-8.
2. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Lancet 1981; 1: 681-686.
3. Fletcher EC., Gray BA., Levin DC., Nonapneic mechanism of arterial oxygen desaturation during rapid-eye-movement sleep. J Appl Physiol 1983;54: 632-639.
4. Fletcher EC., Miller J., Divine GW., Flecher JC., Miller T. Nocturnal oxyhemoglobin desaturation in COPD patients with arterial oxygen tensions above 60 mmHg. Chest 1987; 92: 604-608
5. Levi-Valensi P, Aubrey P, Rida Z. Nocturnal hypoxemia and long-term- oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease patients with daytime PaO2 of 60-70 mmHg . Lung 1990; 168: 770-775.
6. Chaouat A, Weizemblem E, Kesler R, et al. A randomized trial of nocturnal oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease patients. Eur Respir J 1999;14: 1002-1008
7. Hardinge M., Annandale J., Bourne S, Cooper B et al. BTS Guidelines for Home Oxygen use in adults. Thorax 2015; 70: i1-i43. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2015-206865
8. Ortega Ruiz F, Díaz Lobato S, Galdiz Iturriz JB, García Rios F, Güell Rous MR, Morante Velez F, Puente Maestu L, Tàrrega Camarasa J. Normativa SEPAR: Oxigenoterapia continua domiciliaria. Archivos de Bronconeumol 2014; 2014;50(5):185-200.
9. Long-Term Oxygen Therapy for Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) An Evidence-Based Analysis . COPD Working Group Ont Health Technol Assess Ser. 2012; 12(7): 1-64.



## Resumen del artículo

### Hipoventilación del sueño en la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica hipercápnica: prevalencia y factores asociados

O'Donoghue FJ, Catcheside PG, Ellis EE, Grunstein RR, Pierce RJ, Rowland LS, Collins ER, Rochford SE, McEvoy RD; Investigadores del ensayo australiano de ventilación no invasiva de la limitación del flujo aéreo crónico.

Eur Respir J. 2003 Jun;21(6):977-84.

Se sabe que la hipercapnia crónica es un factor pronóstico débil en la EPOC, pero las causas de la hipercapnia no se conocen completamente (1). Según investigaciones previas se reconoce que los pacientes con EPOC grave están en riesgo de hipoventilación del sueño (2).

A pesar de su importancia potencial para el pronóstico, ningún estudio ha investigado, hasta el momento de la publicación, la prevalencia de la hipoventilación del sueño en pacientes con EPOC hipercápnica. Sin embargo, se sabe que la desaturación transitoria de oxígeno es común en la EPOC grave, y particularmente en la EPOC hipercápnica (3,4).

Se analizaron los datos de referencia de los 80 primeros pacientes incluidos en el ensayo australiano de ventilación no invasiva en pacientes con limitación del flujo aéreo crónico (VNI). AVCAL es un ensayo multicéntrico australiano, aleatorizado y controlado de VNI domiciliaria crónica en EPOC hipercápnica estable. El reclutamiento se inició en 1998.

Los objetivos principales del presente estudio fueron tres:

- Documentar la prevalencia de la hipoventilación del sueño en la EPOC hipercápnica estable.
- Determinar qué factores están asociados con hipoventilación del sueño en esta población con la hipótesis específica de que los factores relacionados con el aumento de la resistencia de las vías respiratorias superiores durante el sueño, tales como: la obesidad, el consumo de alcohol, los ronquidos y una limita-

ción del flujo inspiratorio en el sueño, empeorarán la hipoventilación.

- Determinar si la PaCO<sub>2</sub> en estos sujetos es mayor en la mañana que en la noche, y si el cambio nocturno en la PaCO<sub>2</sub> se correlaciona con la gravedad de la hipoventilación del sueño.

Este estudio demuestra que la hipoventilación durante el sueño es común (43%) en personas con EPOC hipercápnica.

La gravedad de hipoventilación del sueño se correlacionó con la PaCO<sub>2</sub> diurna y con el IMC, y el periodo REM con la gravedad de la limitación del flujo inspiratorio y con el índice de apnea/hipopnea (AHI).

En contraste con informes anteriores en sujetos normales, los autores encontraron un aumento significativo en la PaCO<sub>2</sub> entre la noche y la mañana en estos pacientes con EPOC hipercápnica (5,6).

La hipoventilación del sueño se relacionó principalmente con la PaCO<sub>2</sub>, el índice de masa corporal y el sueño REM (sueño de movimiento ocular rápido), con el aumento de la resistencia de las vías respiratorias superiores.

Estos pacientes a menudo tienen aumentos en la PaCO<sub>2</sub> entre la noche y la mañana que están fuertemente relacionados con la gravedad de la hipoventilación del sueño.

Este es el primer estudio que documenta la prevalencia de hipoventilación del sueño en la EPOC hipercápnica.

## Bibliografía

1. Cooper CB et al. Twelve year clinical study of patients with hypoxic cor pulmonale given long term domiciliary oxygen therapy. *Thorax*. 1987 Feb;42(2):105-10.
2. [No authors listed] Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep*. 1999 Aug 1;22(5):667-89.
3. Douglas NJ Sleep in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med*. 1998 Mar;19(1):115-25.
4. Bradley TD et al. Daytime hypercapnia in the development of nocturnal hypoxemia in COPD. *Chest*. 1990 Feb;97(2):308-12.
5. Birchfield RI et al. Alterations in blood gases during natural sleep and narcolepsy; a correlation with the electroencephalographic stages of sleep. *Neurology*. 1958 Feb;8(2):107-12.
6. Douglas NJ et al. Respiration during sleep in normal man. *Thorax*. 1982 Nov;37(11):840-4.



## Comentario del experto

Este estudio es de gran importancia e impacto en la prescripción de oxigenoterapia. Su objetivo fue analizar la prevalencia de la hipoventilación (SH) durante el sueño en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) e insuficiencia respiratoria hipercápnica (IRH) portadores de oxigenoterapia (OCD) y los factores con que se relaciona, así como el riesgo de incrementar la hipoventilación con el OCD.

Un 43% de los pacientes presentaron SH habiendo descartado la presencia de síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHOS) por polisomnografía (PSG), pero no se pudo comprobar si esta hipoventilación era debida únicamente al sueño o bien al suplemento de oxígeno. Aun con todo, los autores sugieren que la oxigenoterapia puede aumentar la prevalencia y la severidad de la SH. Tárrega et al (1) demuestran igualmente que hay un alto porcentaje (59%) de pacientes con hipercapnia nocturna con el flujo de oxígeno ajustado durante el día, sin embargo, en este caso no se descartaron los pacientes con posible SAHOS por PSG, sino únicamente por entrevista. Samolski et al (2), encontraron un 15,7% de pacientes con EPOC e IRH que recibían oxígeno durante el sueño con SH medido por una gasometría arterial obtenida por la mañana, tras descartar SAHOS por PSG y enfermedad restrictiva concomitante (TLC >80%). Lo más importante es que este porcentaje se incrementaba a un 26,3% si se aumentaba el flujo de oxígeno en 1 litro. Parecería pues que el oxígeno y, en concreto el flujo administrado juegan un papel importante en la aparición o incremento de la SH en estos pacientes.

La guía de la BTS (3), recomienda que el ajuste del flujo de oxígeno de día se haga con una gasometría, para confirmar que no aparece acidosis o incremento >7,5 mmHg de la PaCO<sub>2</sub>. Sin embargo, no aconsejan realizar estudios nocturnos o matinales para evitar la SH, que es el riesgo que existe tal como demuestran estos estudios. Incluso la guía aconseja aumentar el flujo de oxígeno durante la noche para evitar desaturación con el establecido de día tal como han demostrado varios estudios (1,4,5).

Este fenómeno de incremento de la PaCO<sub>2</sub> esta mediado por distintos mecanismos tales como la hipoventilación, las alteraciones de ventilación-perfusión o el efecto Haldane. Además, el sueño por sí mismo produce una serie de fenómenos como una disminución en el metabolismo basal, un incremento en la resistencia de las vías aéreas, una hipotonía de la bomba muscular respiratoria y una disminución en la sensibilidad del centro respiratorio. En pacientes con EPOC se añade también, una mayor hipoventilación debida a una reducción en el volumen circulante, la asociación frecuente de un SAHOS y/o la reducción del aclaramiento mucociliar. Por lo tanto, la OCD induce hipercapnia en pacientes con EPOC con mayor frecuencia de lo esperado.

El hecho de que Samolski et al (2), solo constatará un 15,7% de pacientes con SH, en relación al 43% del estudio de O'Donoghue, probablemente se debe a que solo se detectaron los pacientes con mayor SH, en los cuales la hipercapnia persistía en los gases matinales, y en cambio O'Donoghue et al, realizaron registro continuo de la PaCO<sub>2</sub> transcutánea con una capnografía, y, posiblemente detectaron incluso los pacientes con leve hipercapnia. Podríamos discutir que es más adecuado. Ciertamente hoy en día, sería mejor realizar un estudio nocturno continuo de la PaCO<sub>2</sub> con capnografía, sin embargo, el hecho de realizar gasometría en el estudio de Samolski permitió constatar mejor la aparición de acidosis en muchos casos y este punto también es destacable.

En la guía nacional de OCD (6) se proponen varias estrategias para ajustar el flujo de oxígeno durante el sueño: 1) mantener el mismo flujo que de día, 2) Incrementar el flujo de oxígeno de día en 1 o 2 l. min<sup>-1</sup> para evitar la caída de la SpO<sub>2</sub> nocturna, y 3) realizar un ajuste individualizado.

En la primera opción manteniendo el mismo flujo que el establecido de día, hay que tener en cuenta que diversos estudios (4,5) muestran que existe una inadecuada corrección de la SpO<sub>2</sub> durante el sueño en un importante número de pacientes, entre un 16 y un 48%.

La segunda opción, incrementar el flujo en 1 o 2 litros por minuto, es la que recomiendan algunas guías internacionales (3), (calidad de la evidencia: A; fuerza de la recomendación: 1) al considerar que no existe riesgo de provocar hipercapnia secundaria. Sin embargo, tal como demuestra el presente estudio de O'Donoghue y también el de Samolski et al (2) es bien conocido que la administración de oxígeno puede potencialmente generar hipercapnia. Parece obvio que si incrementamos el flujo de oxígeno en 1 o 2 l. min<sup>-1</sup> el fenómeno de hipoventilación puede empeorar, tal como han demostrado Samolski et al (1) con un incremento considerable del número de pacientes al aumentar en 1 litro el flujo de oxígeno diurno (15,7% vs 26,3%), además de producir acidosis respiratoria.

Las situaciones detalladas previamente refuerzan la necesidad de evaluar individualmente a los pacientes con EPOC e insuficiencia respiratoria crónica hipercápnica para ajustar el flujo de oxígeno durante el sueño. En nuestra opinión y así lo manifestó la normativa de OCD de nuestra sociedad<sup>6</sup>, se debe ajustar el flujo de oxígeno según una monitorización continua de la SpO<sub>2</sub> durante el sueño para mantener una SpO<sub>2</sub> ≥ 90% sin incrementar la PaCO<sub>2</sub> nocturna. En el caso de que el paciente tenga hipercapnia sería importante realizar unos gases matinales para confirmar que no se produce hipercapnia (calidad de la evidencia: C; fuerza de la recomendación: 2).

Según el presente estudio la SH se correlaciona con la PaCO<sub>2</sub> diurna y el IMC, resultados que coinciden con los de Tárrega et al (7), estos autores, además, objetivan que una PaO<sub>2</sub> más baja durante la administración diurna de oxígeno se correlaciona también con la aparición de SH.

## Bibliografía

1. Tárrega J, Güell R, Antón A, et al. Are daytime arterial blood gases a good reflection of nighttime gas exchange in patients on long-term oxygen therapy? *Respir Care* 2002;47(8):882-886.
2. Samolski D, Tárrega J, Antón A, Mayos M, Martí S, Ferrero Eva, Güell R. Sleep hypoventilation due to an increase in nocturnal oxygen flow in hypercapnic COPD patients undergoing LTOT. *Respirology* 2010; 15: 283-288.
3. Hardinge M, Annandale J, Bourne S, Cooper B et al. BTS Guidelines for Home Oxygen use in adults. *Thorax* 2015; 70: i1-i43. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2015-206865.
4. Nisbet M, Eaton T, Lewis C, Fergusson W, Kolbe J. Overnight prescription of oxygen in long-term oxygen therapy: time to reconsider the guidelines?. *Thorax* 2006; 61: 779-782.
5. Plywaczewski R, Sliwinski P, Nowinski A, Kaminski D, Zielinski J. Incidence of nocturnal desaturation while breathing oxygen in COPD patients undergoing long-term oxygen therapy. *Chest* 2000; 117: 679-687.
6. Ortega Ruiz F, Díaz Lobato S, Galdiz Iturriz JB, García Rios F, Güell Rous MR, Morante Velez F, Puente Maestu L, Tárrega Camarasa J. Normativa SEPAR: Oxigenoterapia continua domiciliaria. *Archivos de Bronconeumol* 2014; 2014;50(5):185-200.
7. Tárrega J, Samolski D, Antón A, Güell R, Mayos M, Martí S, Ferrero E, Prats E, Sanchis J. Predicting nocturnal hypoventilation (NHV) in hypercapnic COPD patients undergoing LTOT. *Respiration*, 2011; 82(1): 4-9





## Resumen del artículo

### Comparación entre un programa de rehabilitación pulmonar ambulatorio y un programa de rehabilitación pulmonar a domicilio en pacientes con EPOC. Seguimiento de 18 meses

Stribos JH, Postma DS, van Altena R, Gimeno F, Koëter GH.  
Chest. 1996 Feb;109(2):366-72.

Todos los pacientes con EPOC avanzada sufren una capacidad funcional reducida, principalmente debido a la disnea en el esfuerzo. Como complemento al tratamiento farmacológico de mantenimiento, se han instituido programas multidisciplinarios de rehabilitación pulmonar con el objetivo de mejorar esta discapacidad (1-4).

Numerosos estudios han demostrado que estos programas de rehabilitación pulmonar mejoran la tolerancia al ejercicio y el bienestar general (5-8). Su desventaja es que el paciente tiene que ser admitido en un centro especializado o tiene que visitar el centro cada día. Por otro lado los resultados de programas de rehabilitación en el hogar son escasos.

Esta publicación comunica los resultados de un estudio cuyo objetivo fue comparar los resultados de un programa de rehabilitación pulmonar ambulatoria de 12 semanas frente a un programa de rehabilitación pulmonar domiciliaria de igual duración. En este estudio participaron 50 pacientes ambulatorios con EPOC con limitación del flujo aéreo moderada a grave en su fase estable. Durante un período de 18 meses se realizó un seguimiento del rendimiento del ejercicio y del bienestar general, incluyendo los cambios de percepción de la disnea durante el ejercicio. Los resultados de ambos grupos de rehabilitación, ambulatoria y domiciliaria, se compararon con los de un grupo control que no participó en ningún programa de rehabilitación.

El programa de rehabilitación estaba dirigido a aumentar la capacidad funcional de los pacientes y constaba de: educación para los pacientes; plan de ejercicios de respiración y relajación; higiene bronquial o técnicas de drenaje para eliminación de las secreciones bronquiales y reacondicionamiento del ejercicio (se usaron diferentes ejercicios como caminar, subir las escaleras, bicicleta etc.).

Los resultados de este estudio confirman las observaciones de investigaciones anteriores sobre los beneficios objetivos y subjetivos de un programa de rehabilitación pulmonar en pacientes con EPOC, tales como una mejor tolerancia al ejercicio.

Sin embargo, estos resultados añaden nuevos conocimientos, los pacientes que realizan un programa de rehabilitación pulmonar en el hogar mantienen y fortalecen progresivamente la mejor tolerancia al ejercicio más allá de 18 meses después de terminar el programa de atención domiciliaria. Por el contrario, en el caso de los pacientes que realizaron la rehabilitación pulmonar de forma ambulatoria en el hospital, las mejoras se mantuvieron sólo durante los 3 a 6 meses en los que recibieron el programa.

Una posible explicación de estas observaciones es que los pacientes del grupo de atención domiciliaria se habían acostumbrado al ejercicio en su propio entorno domiciliario. Esto hizo más fácil continuar con sus ejercicios en casa, después de que el programa había terminado. Los pacientes del grupo de atención domiciliaria pasaron más tiempo realizando los ejercicios sin supervisión que los del grupo ambulatorio del hospital.

Las mejoras en la tolerancia al ejercicio pueden atribuirse a uno o más de los siguientes mecanismos: cambios fisiológicos, mayor

eficiencia, mejor coordinación de la actividad neuromuscular y desensibilización a la disnea (9-13).

No se observaron diferencias significativas en los parámetros fisiológicos como la frecuencia cardíaca y  $\text{SaO}_2$  durante niveles de ejercicio similares después del programa de entrenamiento. En concordancia con la mayoría de los estudios previos, no se observaron cambios espirométricos después del programa de rehabilitación.

Por lo tanto en este estudio no se puede explicar el aumento de la tolerancia al ejercicio por cambios fisiológicos resultantes de un mejor acondicionamiento cardíaco o de mejoras en la función pulmonar. Los investigadores creen que la mayor tolerancia al ejercicio se debe a una mejor coordinación neuromuscular y la desensibilización a la disnea. Se ha atribuido esta desensibilización a los ejercicios de respiración, dando a los pacientes una sensación de controlar su falta de aire y el miedo durante el ejercicio, lo que les facilita a continuar el ejercicio hacia un nivel de trabajo más alto. Posiblemente una frecuencia respiratoria más lenta por sí mismo pueda disminuir la intensidad de la disnea percibida (14-16).

En conclusión, este estudio muestra que los pacientes con EPOC se benefician de un programa de rehabilitación pulmonar ambulatoria y de un programa de rehabilitación pulmonar domiciliaria. Ambos programas son exitosos aunque los beneficios generalmente se mantienen durante más tiempo y se refuerza aún más en los pacientes que realizan el programa de rehabilitación en el domicilio.

En ausencia de grandes cambios fisiológicos, la desensibilización a la disnea parece ser un mecanismo importante para mejorar la tolerancia al ejercicio de los pacientes con EPOC. Los investigadores han demostrado que un programa de rehabilitación pulmonar domiciliaria es útil en el tratamiento de pacientes con EPOC con limitación del flujo aéreo de moderado a severo.

## Bibliografía

- Cockcroft AE et al. Randomised controlled trial of rehabilitation in chronic respiratory disability. *Thorax*. 1981 Mar;36(3):200-3.
- Moser KM et al. Results of a comprehensive rehabilitation program. Physiologic and functional effects on patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med*. 1980 Dec;140(12):1596-601.
- Alkalay I et al. Chronic obstructive pulmonary disease: rehabilitation program with continuation on an outpatient basis. *Am Geriatr Soc*. 1980 Feb;28(2):88-92.
- Lertzman MM et al. Rehabilitation of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. 1976 Dec;114(6):1145-65.
- Goldstein RS et al. Randomised controlled trial of respiratory rehabilitation. *Lancet*. 1994 Nov 19;344(8934):1394-7.
- Mall RW et al. Objective evaluation of results of a pulmonary rehabilitation program in a community hospital. *Chest*. 1988 Dec;94(6):1156-60.
- Foster S et al. Pulmonary rehabilitation in COPD patients with elevated PCO<sub>2</sub>. *Am Rev Respir Dis*. 1988 Dec;138(6):1519-23.
- Goldstein RS et al. Approaches to rehabilitation of patients with ventilatory insufficiency. *Eur Respir J Suppl*. 1989 Jul;7:655s-659s.
- Hale T et al. The effects of physical training in chronic obstructive pulmonary disease. *Bull Eur Physiopathol Respir*. 1978 Sep-Oct;14(5):593-608.
- Dudley DL et al. Psychosocial concomitants to rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. Part I. Psychosocial and psychological considerations. *Chest*. 1980 Mar;77(3):413-20.
- Chester EH et al. Multidisciplinary treatment of chronic pulmonary insufficiency. 3. The effect of physical training on cardiopulmonary performance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*. 1977 Dec;72(6):695-702.
- Degre S et al. Hemodynamic responses to physical training in patients with chronic lung disease. *Am Rev Respir Dis*. 1974 Oct;110(4):395-402.
- Vyas MN et al. Response to exercise in patients with chronic airway obstruction. I. Effects of exercise training. *Am Rev Respir Dis*. 1971 Mar;103(3):390-400.
- Agle DP et al. Multidiscipline treatment of chronic pulmonary insufficiency. 1. Psychologic aspects of rehabilitation. *Psychosom Med*. 1973 Jan-Feb;35(1):41-9.
- Haas A et al. Rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease: a 5-year study of 252 male patients. *Med Clin North Am*. 1969 May;53(3):593-606.
- Casciari RJ et al. Effects of breathing retraining in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*. 1981 Apr;79(4):393-8.



## Comentario del experto

La rehabilitación respiratoria (RR) ha demostrado mejorar los síntomas, la capacidad de esfuerzo y la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) tanto en pacientes con EPOC, como en otras enfermedades distintas de la EPOC (1-3).

Clásicamente la RR se ha realizado en centros hospitalarios ya sea en régimen de ingreso o ambulatorio.

Este estudio fue el primero que irrumpió con fuerza mostrando que los programas de RR realizados en el domicilio conseguían beneficios similares o incluso mejores que los realizados en los centros hospitalarios, de ahí su importancia.

Además, un resultado de gran impacto de este estudio es el hecho de que se observó que los beneficios alcanzados en el grupo de domicilio se mantenían más tiempo que en el grupo hospital. Este es un hecho muy destacable y difícil de explicar. Los autores sugieren que se debe a que los pacientes ya estaban acostumbrados a un ritmo de ejercicio diario cuando seguían control por el fisioterapeuta en el domicilio y, en el momento de finalizar el programa, les fue más sencillo continuar con el hábito adquirido.

A partir de este momento han surgido muchos estudios en los que se demuestra la eficacia de un programa domiciliario o bien en un centro comunitario con similares resultados (4-7).

Los programas planteados para realizar en el domicilio se centran fundamentalmente en el entrenamiento muscular, varían mucho en la intensidad del ejercicio prescrito, la mayoría incluyen el uso de ergómetros y una supervisión a distancia o periódica en el centro, sin embargo, programas con un ejercicio más sencillo, como caminar muestran también los mismos beneficios.

Strijbos et al así como Wijkstra et al (4), aplicaban programas con un alto nivel de entrenamiento en domicilio e intensa supervisión ya fuese por un fisioterapeuta o bien por un médico. Además Wijkstra et al (4), proporcionaban los cicloergómetros en el domicilio al paciente.

En un estudio multicéntrico realizado en nuestro país (5), se comparó la eficacia de un programa hospitalario que incluía educación, fisioterapia respiratoria y entrenamiento de brazos con pesas, de piernas con cicloergómetro y de músculos respiratorios con un dispositivo Threshold®, con un programa domiciliario en el que se realizaba los mismos ejercicios en el domicilio tras unos días de entrenamiento en el hospital sustituyendo únicamente los cicloergómetros por caminar de forma estandarizada 1 hora al día y subida de escaleras 5 minutos. Los resultados mostraron en ambos grupos mejoría en la disnea, capacidad de ejercicio, en la fuerza y resistencia de los brazos y de los músculos respiratorios, sin embargo, a diferencia del artículo de Strijbos et al, la CVRS solo mejoró en 3 de las 4 áreas. No se observó mejoría en el factor emocional. La hipótesis de los autores fue que la falta de respuesta era secundaria posiblemente al hecho de realizar el programa en solitario y no en grupo como los pacientes del hospital. Hay algunos estudios que aplican programas de RR más sencillos (6-10) como el de Hernández et al (6) o Puente-Maestu et al (7) que también obtuvieron mejorías en la CVRS, proporcionaban mayor apoyo emocional, ya que en todos ellos se ofrecía al menos una visita semanal en el domicilio del paciente o en el hospital.

Pleguezuelos et al (10) demostraron que tras un programa de RR de 2 semanas, realizar ejercicio de caminar en circuitos urbanos producía un incremento significativo de la actividad física que perduraba a los 9 meses.

Otro punto importante a destacar es el uso de programas de RR domiciliaria en pacientes con dificultad de salir del domicilio ya sea por barreras arquitectónicas o geográficas (8) o bien por gravedad de la enfermedad (11). En todas estas situaciones se ha objetivado una mejoría tanto en la capacidad de esfuerzo como en la CVRS y la disnea.

Finalmente, considerando que los resultados obtenidos en los programas de RR se pierden progresivamente al finalizar estos en el plazo de 6 a 18 meses, algunos autores contemplan la posibilidad de aplicar un programa domiciliario como técnica para mantener los beneficios obtenidos, sea más o menos intensivo o con mayor o menos supervisión (12,13). Las nuevas tecnologías tienen un importante papel en mejorar el mantenimiento de los programas en domicilio con la telemonitorización o para proporcionar RR remota en regiones inaccesibles. Esta tecnología va desde el uso de podómetros a teléfonos móviles o programas de ordenador para dar soporte a la RR y hacer una supervisión a distancia, sin embargo, existe evidencia limitada de su uso en RR (14).

Se deben considerar diversos factores cuando se elige la ubicación de la RR. Entre ellos están las características del sistema sanitario particular como la disponibilidad de programas hospitalarios o domiciliarios, el transporte, la posibilidad para realizar programas largos, etc. Si se puede realizar un programa hospitalario tanto como domiciliario, deberemos considerar entonces la situación específica del paciente incluyendo la gravedad de la enfermedad, la estabilidad, el grado de discapacidad y las comorbilidades. Estos factores determinan la supervisión requerida durante el ejercicio físico del paciente, la necesidad de diferentes modalidades de ejercicio físico, de una educación más individualizada o de intervenciones ocupacionales, psicológicas y/o nutricionales.

## Bibliografía

1. Spruit MA, Singh SJ, Garvey Ch, ZuWallack R, Nici L, Rochester C, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Key concepts and advances in Pulmonary Rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* First Published online October 15, 2013 as doi: 10.1164/rccm.201309-1634ST
2. Bolton CH E, Bevan-smith EF, Blakey JD, Crowe P, Elkin SL, Garrod R, et al. British Thoracic Society guideline on pulmonary rehabilitation in adults. *Thorax* 2013; 68: iii1-iii30.
3. María Rosa Güell Rous, Salvador Díaz Lobato, Gema Rodríguez Trigo, Fátima Morante Vélez, Marta San Miguel, Pilar Cejudo, Francisco Ortega Ruiz, Alejandro Muñoz, Juan Bautista Galdiz Iturri, Almudena García y Emilio Servera. Normativa SEPAR: Rehabilitación respiratoria. *Archivos de Bronconeumol* 2014;50(8):332-344.
4. Wijkstra PJ, Ten Vergert EM, Van Altna R, Otten V, Kraan J, Postma DS, et al. Long term benefits of rehabilitation at home on quality of life and exercise tolerance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1995;50:824-8
5. Guell MR, De Lucas P, Galdiz JB, et al. Home vs hospital-based pulmonary rehabilitation for patients with chronic obstructive pulmonary disease: a Spanish multicenter trial. *Arch Bronconeumol* 2008; 44:512-18.
6. Hernández MT, Rubio TM, Ruiz FO, Riera HS, Gil RS, Gómez JC. Results of a home-based training program for patients with COPD. *Chest*. 2000;118:106-14.
7. Puente-Maestu L, Sanz ML, Sanz P, et al. Comparison of effects of supervised versus self-monitored training programmes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *EurRespir J* 2000;15:517-25.
8. Maltais F, Bourbeau J, Shapiro S, et al. Effects of home-based pulmonary rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. [Summary for patients in *Ann Intern Med* 2008; 149:156; PMID: 19075202]. *Ann Intern Med* 2008;149:869-78.
9. Mendes De Oliveira JC, StudartLeitaoFilho FS, MalosaSampaio LM, et al. Outpatient vs. home-based pulmonary rehabilitation in COPD: a randomized controlled trial. *Multidiscip Respir Med* 2010;5:401-8.
10. Pleguezuelos E, Pérez M, Guirao L, Samitier B, Ortega P, Vila X, Solans M, Riera A, Moreno E., Meri A., Miravittles M. Improving physical activity in patients with COPD with urban walking circuits. *Respiratory Medicine*. 2013;107(12): 1948-1956.
11. Regiane Resqueti V, Gorostiza A, Gáldiz JB, López de Santa María E, Casan Clarà P, Güell Rous R. Beneficios de un Programa de Rehabilitación Respiratoria Domiciliaria en Pacientes con EPOC Grave. *Arch Bronconeumol*. 2007 Nov;43(11):599-604.
12. Keating A., Lee A., Holland AE. What prevents people with chronic obstructive pulmonary disease from attending pulmonary rehabilitation? A systematic review. *Chronic respiratory disease* 2011; 8 (2): 89-99.
13. Güell MR, Cejudo P, Ortega F, Puy MC., Rodríguez-Trigo G., Pijoan JI. Martínez-Indart L, Bdeir K., Celli B, Galdiz JB. Benefits of long-term Pulmonary Rehabilitation maintenance program in severe COPD patients: 3 years follow-up. *Am J Respir and Crit Care Med* Published online: September 9, 2016 as DOI: [10.1164/rccm.201603-0602OC](https://doi.org/10.1164/rccm.201603-0602OC).
14. Polisen J, Tran K, Cimon K, Hutton B, McGill S, Palmer K, Scott RE. Home telehealth for chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *J Telemed Telecare* 2010;16:120-127.



## Resumen del artículo

### Declaración oficial de la Sociedad Americana del Tórax/ Sociedad Respiratoria Europea: conceptos claves y avances en la rehabilitación pulmonar

Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, ZuWallack R, Nici L, Rochester C, Hill K, Holland AE, Lareau SC, Man WD, Pitta F, Sewell L, Raskin J, Bourbeau J, Crouch R, Franssen FM, Casaburi R, Vercoulen JH, Vogiatzis I, Gosselink R, Clini EM, Effing TW, Maltais F, van der Palen J, Troosters T, Janssen DJ, Collins E, Garcia-Aymerich J, Brooks D, Fahy BF, Puhan MA, Hoogendoorn M, Garrod R, Schols AM, Carlin B, Benzo R, Meek P, Morgan M, Rutten-van Mölken MP, Ries AL, Make B, Goldstein RS, Dowson CA, Brozek JL, Donner CF, Wouters EF; ATS/ERS Grupo de Trabajo sobre Rehabilitación Pulmonar.

Am J Respir Crit Care Med. 2013 Oct 15;188(8):e13-64.

Se ha demostrado que la rehabilitación pulmonar puede reducir la disnea, aumentar la capacidad de ejercicio y mejorar la calidad de vida de las personas con EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) (1).

Desde la Declaración de la Sociedad Torácica Americana (ATS) / Sociedad Europea de Respiratorio (ERS) del año 2006 sobre la rehabilitación pulmonar hasta la fecha de esta publicación, hubo un crecimiento considerable de conocimiento. Por lo que el propósito de este documento fue actualizar la información del documento del 2006, incluyendo nueva definición de rehabilitación pulmonar y los avances más importantes en este tema.

El grupo de trabajo espera demostrar la eficacia y la aplicabilidad de la rehabilitación pulmonar en individuos con enfermedades respiratorias crónicas. Por necesidad, esta Declaración se centra principalmente en la EPOC ya que este tipo de pacientes proporcionan mayor número de publicaciones. Sin embargo, los efectos de la rehabilitación pulmonar basada en el ejercicio en personas con enfermedades respiratorias crónicas distintas de la EPOC se discuten en detalle.

Esta declaración oficial fue preparada por un subcomité convocado a propósito de la Asamblea de la ATS sobre Rehabilitación Pulmonar y el Grupo Científico 01.02 "Rehabilitación y Cuidado Crónico" de la ERS. Participó un equipo multinacional y multidisciplinar de 46 clínicos expertos encargados de actualizar la declaración anterior (1).

Este documento fue creado combinando un enfoque firme basado en evidencias y la experiencia clínica de los miembros del equipo de trabajo. Esto es una Declaración, no una Guía de Práctica Clínica.

Sobre la base de las ideas en el momento de la publicación, la American Thoracic Society (ATS) y la European Respiratory Society (ERS) se adopta la siguiente nueva definición de rehabilitación pulmonar: *"La rehabilitación pulmonar es una intervención integral basada en una evaluación minuciosa del paciente seguida de terapias personalizadas que incluyen, pero no se limitan a: práctica de ejercicio, educación y cambio de comportamiento, diseñadas para mejorar la condición física y psicológica de las personas con enfermedades respiratorias crónicas y para promover la adhesión a largo plazo a comportamientos que mejoran la salud."*

Los avances notables en la rehabilitación pulmonar que se discuten en esta Declaración incluyen lo siguiente:

- Hay una mayor evidencia de uso y eficacia de una variedad de formas de ejercicio físico como parte de la rehabilitación pulmonar; estos incluyen entrenamiento por intervalos, ejercicios de fuerza, entrenamiento de miembros superiores, y estimulación eléctrica neuromuscular transcutánea.
- La rehabilitación pulmonar proporcionada a individuos con enfermedades respiratorias crónicas distintas de la EPOC (es decir, enfermedad pulmonar intersticial, bronquiectasias, fibrosis quística, asma, hipertensión pulmonar, cáncer de pulmón, cirugía de reducción de volumen pulmonar y trasplante pulmonar) ha demostrado mejoras en los síntomas, y en la calidad de vida.
- Los individuos sintomáticos con EPOC que tienen menor grado de limitación del flujo aéreo que participan en la rehabilitación pulmonar, obtienen mejoras similares en los síntomas, la tolerancia al ejercicio y la calidad de vida, al igual que las personas con enfermedad más grave.
- La rehabilitación pulmonar iniciada poco después de una hospitalización por una exacerbación de la EPOC es clínicamente eficaz, segura y está asociada a una reducción de posteriores admisiones hospitalarias.
- La rehabilitación iniciada durante una enfermedad aguda o crítica reduce el grado de disminución funcional y acelera la recuperación.
- El entrenamiento con ejercicios en el hogar, con recursos adecuados, ha demostrado ser efectivo para reducir la disnea y aumentar el rendimiento del ejercicio en personas con EPOC.
- Actualmente, las tecnologías se están adaptando y probando para apoyar el entrenamiento, la educación, el manejo de la exacerbación y la actividad física en el contexto de la rehabilitación pulmonar.
- El alcance de la evaluación de los resultados se ha ampliado, permitiendo la evaluación de los conocimientos relacionados con la EPOC y la autoeficacia, la función muscular de los miembros inferiores y superiores, el equilibrio y la actividad física.
- Los síntomas de ansiedad y depresión son frecuentes pudiendo afectar a los resultados de la rehabilitación pulmonar, y pueden ser mejorados por esta intervención.

Esta Declaración fue complementaria a dos documentos sobre rehabilitación pulmonar: Guía basada en ensayos clínicos del Colegio Americano de Médicos del Tórax y la Asociación Americana de Rehabilitación Cardiovascular y Pulmonar (AACVPR) (2), que formalmente califica la calidad de la evidencia científica, y la guía AACVPR para los Programas de Rehabilitación Pulmonar, que dan recomendaciones prácticas (3). Esta Declaración fue aprobada tanto por la Junta Directiva de ATS (junio de 2013) como por el Comité Ejecutivo de ERS (febrero de 2013).

## Bibliografía

1. Nici L et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. Am J Respir Crit Care Med. 2006 Jun 15;173(12):1390-413.
2. Ries AL et al. Pulmonary Rehabilitation: Joint ACCP/AACVPR Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2007 May;131(5 Suppl):4S-42S.
3. American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. "Guidelines for pulmonary rehabilitation programs" Champaign, IL: Human Kinetics; 2004. ISBN: 9780736055734





## Comentario del experto

Esta Declaración de la ATS/ERS es conjuntamente con la Guía de la BTS de Rehabilitación Respiratoria (RR) (1), la clave para conocer dónde y como esta en este momento la RR mundialmente. A nivel Nacional y, partiendo de estos dos documentos la SEPAR ha publicado recientemente una guía de RR (2).

El primer punto a destacar es la nueva definición de RR que se propone en este consenso:

“Una intervención integral basada en una minuciosa evaluación del paciente seguida de terapias diseñadas a medida, que incluyen, pero no se limitan, al entrenamiento muscular, la educación y los cambios en los hábitos de vida, con el fin de mejorar la condición física y psicológica de las personas con enfermedad respiratoria crónica y promover la adherencia a conductas para mejorar la salud a largo plazo”.

Esta definición incluye conceptos nuevos e interesantes en relación a los ya existentes. En primer lugar, contempla no solo los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) sino también a una posible amplia gama de enfermedades con manifestaciones respiratorias; en segundo lugar, remarcan la multidimensionalidad del tratamiento contemplando, además, la actividad física como una estrategia terapéutica en el contexto de promover conductas que mejoren la salud. Todo ello sin olvidar el ya clásico concepto de la necesidad de que todos los programas o técnicas deben adecuarse a cada individuo según sus necesidades y posibilidades.

En segundo lugar, la guía aporta un esquema muy interesante sobre cuáles deben ser las estrategias de un cuidado integrador y global en la EPOC considerándola como una enfermedad con manifestaciones multisistémicas y con comorbilidades.

Pero hay muchos más puntos interesantes y destacables que pueden ser realmente como una guía para la aplicación de la RR en nuestro medio, de los cuales destacaremos:

- Hace una extensa clasificación de enfermedades y situaciones clínicas candidatas a RR.
- Se revisa la eficacia de la RR en enfermedades respiratorias distintas de la EPOC: enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID), fibrosis quística, bronquiectasias, asma, hipertensión pulmonar, enfermedades neuromusculares, cáncer de pulmón y también en la cirugía torácica sea de reducción de volumen pulmonar o trasplante pulmonar.
- Se acepta que los pacientes en fases de la enfermedad menos graves, consiguen los mismos beneficios que los que tienen más gravedad tanto en síntomas como en alteración funcional.
- La RR en fase precoz, incluso durante la hospitalización es igualmente eficaz y sin presentar riesgos, incluso consigue reducir exacerbaciones.
- Detalla la ubicación de la RR las características de los programas, la duración y el personal necesario
- La RR aplicada en el domicilio si se realiza con suficientes medios y con una estrategia bien planteada consigue los mismos beneficios que un programa convencional de RR.
- Se realiza una exhaustiva revisión de los factores limitantes al esfuerzo, cardíacos, musculares, respiratorios, de intercambio de gases.

- Se considera el ejercicio físico como una herramienta fundamental en la RR para conseguir mejorar la función y estructura muscular.
- Se hace un repaso detallado de las ventajas, inconvenientes y resultados, bajo el espectro de la evidencia científica, de las distintas modalidades de entrenamiento muscular: fuerza, resistencia, a intervalos o continuo. En conclusión, se considera que el entrenamiento continuo y a intervalos son equivalentes en cuanto a eficacia, y que este último estaría más indicado en pacientes con más síntomas limitantes al esfuerzo o que no pueden tolerar altas intensidades. Posiblemente la combinación de entrenamiento continuo-intervalos y fuerza puede optimizar aún más los resultados.
- Se revisa la eficacia del entrenamiento de las extremidades superiores (EESS), tan importantes para las actividades de la vida diaria. Existen escasos estudios analizando este punto, pero lo cierto es que mejora la fuerza de las EESS, aunque no parece que repercuta en mejorar la capacidad de esfuerzo o la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS). Aun con todo se aconseja contemplar esta estrategia dentro de los programas.
- Las técnicas de electroestimulación, hasta el momento actual parecen eficaces, desde la perspectiva de la evidencia, únicamente en pacientes con un alto grado de decondicionamiento muscular.
- El entrenamiento de los músculos respiratorios debe considerarse en pacientes con debilidad de estos músculos y en el contexto de un programa de entrenamiento general.
- El ejercicio físico puede aplicarse incluso en fase aguda de la enfermedad lo que permite una recuperación funcional más temprana.
- La actividad física es de gran importancia como una parte de los programas de RR o incluso como técnica de mantenimiento.
- La medida de resultados de los programas de RR debe centrarse en la evaluación de los conocimientos de la enfermedad, en la capacidad de esfuerzo, la CVRS, la función muscular, el balance nutricional, y la actividad física.
- Se deben valorar los síntomas de ansiedad y depresión porque impactan fuertemente en el cumplimiento, adherencia y resultados de la RR.
- Es importante evaluar y tratar las comorbilidades.
- Se considera de gran importancia encontrar estrategias para mantener la adherencia a los programas y, por lo tanto, los beneficios a largo plazo
- El consenso da mucha importancia a la autogestión y automanejo de la enfermedad, a los cambios de hábitos de vida, a la colaboración profesionales- paciente y a la actividad física
- Finalmente, revisa y propone técnicas para mejorar la adherencia a los programas
- Analiza los costes y el impacto en los servicios sanitarios.

## Bibliografía

1. Bolton CH E, Bevan-smith EF, Blakey JD, Crowe P, Elkin SL, Garrod R, et al. British Thoracic Society guideline on pulmonary rehabilitation in adults. *Thorax* 2013; 68: iii1-iii30.
2. María Rosa Güell Rous, Salvador Díaz Lobato, Gema Rodríguez Trigo, Fátima Morante Vélez, Marta San Miguel, Pilar Cejudo, Francisco Ortega Ruiz, Alejandro Muñoz, Juan Bautista Galdiz Iturri, Almudena García y Emilio Servera. Normativa SEPAR: Rehabilitación respiratoria. *Archivos de Bronconeumol* 2014;50(8):332-344.



## Bibliografía complementaria de alto impacto científico

1. [No Authors listed]. **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.**
2. [No Authors listed]. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party. *Lancet.* 1981 Mar 28;1(8222):681-6.
3. Fleetham J et al. Sleep, arousals, and oxygen desaturation in chronic obstructive pulmonary disease. The effect of oxygen therapy. *Am Rev Respir Dis.* 1982 Sep;126(3):429-33.
4. **Fletcher EC et al. A double-blind trial of nocturnal supplemental oxygen for sleep desaturation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and a daytime PaO<sub>2</sub> above 60 mm Hg. *Am Rev Respir Dis.* 1992 May;145(5):1070-6.**
5. Górecka D et al. Effect of long-term oxygen therapy on survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease with moderate hypoxaemia. *Thorax.* 1997 Aug;52(8):674-9.
6. Griffiths TL et al. Results at 1 year of outpatient multidisciplinary pulmonary rehabilitation: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2000 Jan 29;355(9201):362-8.
7. Heaton RK et al. Psychologic effects of continuous and nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med.* 1983 Oct;143(10):1941-7.
8. Lacasse Y et al. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Oct 18;(4):CD003793.
9. Lacasse Y et al. Meta-analysis of respiratory rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet.* 1996 Oct 26;348(9035):1115-9.
10. Masip J et al. Non-invasive pressure support ventilation versus conventional oxygen therapy in acute cardiogenic pulmonary oedema: a randomised trial. *Lancet.* 2000 Dec 23-30;356(9248):2126-32.
11. Meecham Jones DJ et al. Nasal pressure support ventilation plus oxygen compared with oxygen therapy alone in hypercapnic COPD. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995 Aug;152(2):538-44.
12. Nici L et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006 Jun 15;173(12):1390-413.
13. **O'Donoghue FJ et al. Sleep hypoventilation in hypercapnic chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and associated factors. *Eur Respir J.* 2003 Jun;21(6):977-84.**
14. Oswald-Mammosser M et al. Prognostic factors in COPD patients receiving long-term oxygen therapy. Importance of pulmonary artery pressure. *Chest.* 1995 May;107(5):1193-8.
15. Puhan MA et al. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Oct 5;(10):CD005305. doi: 10.1002/14651858.CD005305.pub3. **FUNDAMENTAL**
16. Puhan MA et al. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Oct 5;(10):CD005305.
17. Ries AL et al. Effects of pulmonary rehabilitation on physiologic and psychosocial outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med.* 1995 Jun 1;122(11):823-32.
18. Ries AL et al. Pulmonary Rehabilitation: Joint ACCP/AACVPR Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2007 May;131(5 Suppl):4S-42S.
19. **Spruit MA et al. 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. doi: 10.1164/rccm.201309-1634ST.**
20. **Strijbos JH et al. A comparison between an outpatient hospital-based pulmonary rehabilitation program and a home-care pulmonary rehabilitation program in patients with COPD. A follow-up of 18 months. *Chest.* 1996 Feb;109(2):366-72.**
21. Timms RM et al. Hemodynamic response to oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med.* 1985 Jan;102(1):29-36.
22. Troosters T et al. Short- and long-term effects of outpatient rehabilitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Am J Med.* 2000 Aug 15;109(3):207-12.
23. Weitzenblum E et al. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis.* 1985 Apr;131(4):493-8.

\* en negrita destacadas las publicaciones comentadas previamente



## Resumen del artículo

### Test de Fagerström para la dependencia a la nicotina: revisión del cuestionario de tolerancia Fagerström.

Br J Addict. 1991 Sep; 86 (9): 1119-27

Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerström KO.

El Cuestionario de Tolerancia Fagerström (FTQ) fue desarrollado en 1978 para proporcionar una medida breve y conveniente de auto-informe sobre la dependencia a la nicotina (1).

El uso del FTQ ha sido cuestionado debido a las deficiencias psicométricas percibidas, incluida una estructura multifactorial, bajos niveles de fiabilidad y la mala selección de elementos (2-6).

Algunos ítems del FTQ se correlacionan positivamente con medidas bioquímicas y conductuales (si no más) como el puntaje total, sin embargo, es posible que algunos ítems agreguen pequeños errores de variación en la puntuación total (3).

Esta publicación corresponde al análisis, valoración y revisión de los diferentes ítems del FTQ, especialmente en el punto de cuantificación de la nicotina y el que corresponde a la inhalación, que no estaban relacionados con ninguna de las medidas bioquímicas y además, estos dos ítems, fueron los principales contribuyentes a las deficiencias psicométricas del FTQ.

Se examinaron cada uno de los valores medidos con el FTQ de 1978 sobre el comportamiento de fumar en relación a las medidas bioquímicas (medidas en muestras de saliva) de 254 fumadores.

Esta valoración del FTQ ha revelado que, en su mayor parte, el FTQ es una herramienta válida para valorar la carga del tabaquismo medida por los índices bioquímicos. Las modificaciones realizadas en las puntuaciones en el "tiempo para el primer cigarrillo" y "cantidad de cigarrillos fumados al día", siendo éstas las medidas más importantes, afectó a la sensibilidad general de la escala, mejorándose así la escala.

Los investigadores concluyen que el FTQ es una herramienta útil para identificar a las personas que tienen la mayor concentración de sustancias del tabaco y que, por lo tanto, podrían estar en mayor riesgo de contraer la enfermedad. Se encontró que las revisiones de la puntuación de las preguntas más importantes en el FTQ ("tiempo para el primer cigarrillo" y "cantidad de cigarrillos fumados al día") y la omisión de la inhalación y cantidad de nicotina, proporcionan una mayor capacidad predictiva que el FTQ.

Fagerström reconoció que el FTQ podría mejorarse mediante modificaciones y el objetivo de esta investigación era llegar a ellas. Se propone una puntuación revisada para el FTQ llamada Test de

Fagerström para la dependencia a la nicotina. Este test consiste en seis de los ítems originales (se ha eliminado la valoración de la nicotina y la inhalación) con puntuación revisada para dos ítems ("tiempo para el primer cigarrillo" y "cantidad de cigarrillos fumados al día").

Test de Fagerström para la dependencia a la nicotina		Puntos
<b>¿Cuánto tiempo pasa entre que se levanta y fuma su primer cigarrillo?</b>		
• Menos de 5 minutos		3
• 6-30 minutos		2
• 31-60 minutos		1
• Más de 60 minutos		0
<b>¿Encuentra difícil no fumar en lugares donde está prohibido (hospital, cine, biblioteca)?</b>		
• Sí		1
• No		0
<b>¿Qué cigarrillo le desagrada más dejar de fumar?</b>		
• El primero		1
• Otros		0
<b>¿Cuántos cigarrillos fuma al día?</b>		
• Más de 30		3
• 21-30		2
• 11-20		1
• Menos de 11		0
<b>¿Fuma con más frecuencia durante las primeras horas después de levantarse que durante el resto del día?</b>		
• Sí		1
• No		0
<b>¿Fuma aunque esté tan enfermo que tenga que guardar cama la mayor parte del día?</b>		
• Sí		1
• No		0

#### Puntuaciones

- Puntuación  $\leq 3$  puntos: Grado leve de dependencia
- Puntuación entre 4-6 puntos implica una dependencia moderada
- Puntuación  $\geq 7$  puntos: grado severo de dependencia.

#### Bibliografía

1. Fagerström KO. Measuring degree of physical dependence to tobacco smoking with reference to individualization of treatment. *Addict Behav.* 1978;3(3-4):235-41.
2. Heatherton TF et al. Measuring the heaviness of smoking: using self-reported time to the first cigarette of the day and number of cigarettes smoked per day. *Br J Addict.* 1989 Jul;84(7):791-9.
3. Lichtenstein E et al. Some methodological cautions in the use of the Tolerance Questionnaire. *Addict Behav.* 1986;11(4):439-42.
4. Lombardo TW et al. Failure to support the validity of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire as a measure of physiological tolerance to nicotine. *Addict Behav.* 1988;13(1):87-90.
5. Pomerleau CS et al. Nicotine dependence and the Fagerström Tolerance Questionnaire: a brief review. *J Subst Abuse.* 1989;1(4):471-7.
6. Pomerleau CS et al. Relationship between nicotine tolerance questionnaire scores and plasma cotinine. *Addict Behav.* 1990;15(1):73-80.



## Comentario del experto

Este artículo muestra uno de los estudios de investigación clínica que más repercusión ha tenido en la práctica clínica diaria del tratamiento del tabaquismo. Hasta el año de la publicación de este artículo, la medición del grado de dependencia que los fumadores tienen por la nicotina se realizaba mediante la utilización del Fagerström Tolerance Questionnaire (FTQ) (1). Dicho cuestionario había sido desarrollado por el psicólogo sueco Karl O. Fagerström como trabajo de post-grado para la obtención de su título de psiquiatría y fue publicado en el 1978 en la prestigiosa revista "Addictive Behaviour". Desde ese momento este cuestionario se convirtió en un instrumento de referencia para medir el grado de dependencia que los fumadores tienen por la nicotina. Se utilizó mucho en las primeras "consultas de tratamiento del tabaquismo" que por aquel entonces se iniciaban en Suecia y en Inglaterra. Con el paso del tiempo diversos investigadores encontraron que este FTQ tenía algunas deficiencias psicométricas y bajos niveles de fiabilidad (2-4). Se vio que algunos ítems del FTQ, como la puntuación total, se correlacionaban positivamente con medidas bioquímicas y conductuales, en tanto que otros, agregaban errores de variación en dicha puntuación (3). Se encontró entonces que los dos ítems que peor se correlacionaban con medidas bioquímicas eran los que hacían referencia a la cuantificación de la nicotina y a la inhalación.

Por otro lado, en el año 1989 Heatherton et al. (2) partiendo de lo encontrado por Lichtenstein & Mermelstein, en 1986 (3) (que los dos ítems del FTQ que más contribuían a la varianza de su puntuación total eran el tiempo al primer cigarrillo y el número de cigarrillos consumidos al día) desarrollaron el Heaviness of Smoking Index (HSI) (2) en el cual la puntuación de estos dos ítems se ajustaba con mayor exactitud tanto al número de cigarrillos consumi-

dos al día como al tiempo que transcurre desde que el sujeto se levanta hasta que fuma el primer cigarrillo del día.

Estos pasos fueron los que marcaron el camino para la realización de este estudio sobre 254 fumadores que contribuyó a poder definir un nuevo cuestionario que dio en llamarse Fagerström Test for Nicotine Dependence (FTND), el cual consta de seis ítems originales (se ha eliminado la valoración de la nicotina y la inhalación) con puntuación revisada para dos ítems ("tiempo al primer cigarrillo" y "cantidad de cigarrillos fumados al día").

Desde su descripción hasta el momento actual el FTND es el cuestionario más utilizado, más útil y más fiable para medir el grado de dependencia física por la nicotina. Es de destacar que dicho cuestionario no sólo es utilizado en la práctica clínica diaria que ejercen los clínicos que se dedican al tratamiento del tabaquismo, sino que, además, también es una herramienta que se utiliza de forma casi universal en todos los estudios de investigación básica y epidemiológica y en aquellos ensayos clínicos donde se analiza la eficacia y seguridad de nuevos fármacos para el tratamiento del tabaquismo. Todas estas razones son las que nos hacen pensar que esta publicación es una de las que más repercusión ha tenido en el campo del diagnóstico y del tratamiento del tabaquismo.

## Bibliografía

1. Fagerström KO. Measuring degree of physical dependence to tobacco smoking with reference to individualization of treatment. *Addict Behav.* 1978;3(3-4):235-41.
2. Heatherton TF et al. Measuring the heaviness of smoking: using self-reported time to the first cigarette of the day and number of cigarettes smoked per day. *Br J Addict.* 1989 Jul;84(7):791-9.
3. Lichtenstein E et al. Some methodological cautions in the use of the Tolerance Questionnaire. *Addict Behav.* 1986;11(4):439-42.
4. Lombardo TW et al. Failure to support the validity of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire as a measure of physiological tolerance to nicotine. *Addict Behav.* 1988;13(1):87-90.



## Resumen del artículo

### Efectos del uso de un broncodilatador anticolinérgico inhalado para el tabaquismo sobre la tasa de disminución del FEV<sub>1</sub>: Estudio de salud pulmonar

JAMA. 1994 Nov 16; 272(19):1497-505.

Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, Altose MD, Bailey WC, Buist AS, Conway WA Jr, Enright PL, Kanner RE, O'Hara P, et al.

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) es una causa importante de morbilidad y mortalidad. Ocurre casi exclusivamente en fumadores, pero afecta solo a una minoría de ellos, lo que indica que existen otros factores de riesgo importantes (1).

Los estudios observacionales muestran que la tasa de declive de la función pulmonar relacionada con la edad se acelera cuando se fuma y que dejar de fumar espontáneamente se asocia con una disminución de la proporción de este declive (2,3).

El segundo factor de riesgo para la EPOC que ha recibido una gran atención, es la hiperreactividad bronquial. Según la "hipótesis holandesa" del desarrollo de la EPOC, los fumadores con vías aéreas hiperreactivas desarrollan una enfermedad sintomática (4,5). Esto ha sido respaldado por varios estudios que muestran un declive de la función pulmonar más rápido en fumadores con hiperreactividad de las vías respiratorias que en aquellos sin ella (6-8).

A su vez, esto plantea la cuestión de si el tratamiento dirigido a reducir la reactividad de las vías respiratorias o su presunta consecuencia, el broncoespasmo, podría alterar el curso de la EPOC.

Esta publicación corresponde a los resultados primarios de The Lung Health Study (LHS; Estudio de salud Pulmonar) que es un ensayo clínico randomizado multicéntrico realizado entre octubre de 1986 y abril de 1994 que fue diseñado para evaluar la eficacia del cese del tabaquismo y la administración de broncodilatadores en personas con EPOC en sus primeras etapas.

En este estudio participaron 10 centros de Estados Unidos y Canadá con un total de 5.887 pacientes con signos espirométricos de EPOC temprana y fumadores de entre 35 y 60 años.

Los participantes se sometieron a un programa intensivo de abandono del tabaquismo de 12 sesiones en el que se combinó la modificación del comportamiento y el uso de chicles de nicotina con un programa de mantenimiento continuado durante 5 años para minimizar las recaídas. El broncodilatador utilizado fue el bromuro de ipratropio prescrito 3 veces al día (dos inhalaciones cada vez) como dosis media.

Se lograron tasas muy altas de seguimiento y de abandono del tabaquismo en los grupos de intervención. La comparación de los grupos proporciona la evidencia más sólida hasta la fecha, de que dejar de fumar produce un efecto beneficioso para la función pulmonar.

El beneficio, aunque fue más evidente en el primer año después del cese, continuó aumentando a lo largo de los 5 años del estudio. Estos resultados apoyan firmemente el abandono del tabaquismo como la primera y más importante intervención clínica en fumadores con obstrucción leve de las vías respiratorias.

La terapia broncodilatadora produjo un aumento en FEV<sub>1</sub> que fue evidente al final del primer año y se mantuvo durante los siguientes 4 años, pero no fue acumulativo porque la mejora de la función pulmonar no aumentó con el tiempo. Además, parecía que cuando se interrumpía el uso del broncodilatador, se revertía la mejoría en la función pulmonar asociada a su uso. Estos datos se explican mejor con un seguimiento a corto plazo ya que es cuando se observa el cambio en la función pulmonar atribuible al broncodilatador. Este efecto apoya el uso de broncodilatadores en el curso de la enfermedad para beneficio sintomático. Pero los resultados no respaldan el uso de broncodilatadores para cambiar el curso de la enfermedad a largo plazo en pacientes asintomáticos con obstrucción de las vías respiratorias.

Los investigadores concluyen que un programa agresivo de intervención contra el tabaquismo reduce significativamente la disminución de FEV<sub>1</sub> asociada a la edad en fumadores de mediana edad con obstrucción leve de las vías respiratorias. El uso del broncodilatador anticolinérgico inhalado ofrece una mejora relativamente pequeña del FEV<sub>1</sub> que parece que revierte una vez que se suspende este medicamento. El uso del broncodilatador no influyó en la disminución del FEV<sub>1</sub> a largo plazo.

## Bibliografía

1. O'Connor GT et al. The role of allergy and nonspecific airway hyperresponsiveness in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis.* 1989 Jul;140(1):225-52.
2. Fletcher C et al. *Natural History of Bronchitis and Emphysema.* Oxford University Press (November 1976) (ISBN-13: 978-0192611192)
3. Xu X et al. Effects of cigarette smoking on rate of loss of pulmonary function in adults: a longitudinal assessment. *Am Rev Respir Dis.* 1992 Nov;146(5 Pt 1):1345-8.
4. de Vries K et al. Hyperreactivity of the bronchial tree to drugs chemical and physical agents. in: N.G.M. Orie, H.J. Sluiter (Eds.) *Bronchitis II.* Royal Van Gorcum, Assen; 1964:167-180.
5. Sluiter HJ et al. The Dutch hypothesis (chronic non-specific lung disease) revisited. *Eur Respir J.* 1991 Apr;4(4):479-89.
6. Barter CE et al. Factors affecting the decline in FEV1 in chronic bronchitis. *Aust N Z J Med.* 1974 Aug;4(4):339-45.
7. Campbell AH et al. Factors affecting the decline of ventilatory function in chronic bronchitis. *Thorax.* 1985 Oct;40(10):741-8.
8. Vollmer WM et al. Relationship of response to a bronchodilator and decline in forced expiratory volume in one second in population studies. *Am Rev Respir Dis.* 1985;132:1186-1193.



## Comentario del experto

Varias son las razones que explican la enorme relevancia que esta publicación ha tenido en demostrar la íntima relación existente entre consumo de tabaco y evolución de la EPOC. A continuación se comentan de forma breve.

1. El Lung Health Study es un trabajo de investigación clínica multicéntrico internacional y aleatorizado perfectamente diseñado sobre una amplia muestra representativa de pacientes fumadores con EPOC leve y que tuvieron un dilatado seguimiento en el tiempo con muy escaso índice de abandonos. Todos estos datos hablan de que los datos que se obtuvieron fueron sólidos y bien fundamentados lo que hace que las conclusiones del estudio sean robustas y fiables.
2. Las conclusiones de este estudio señalaron, por primera vez, que abandonar el consumo del tabaco era la medida más eficaz para controlar la evolución de la EPOC. Se comprobó que el beneficio asociado al abandono del tabaco, aunque fue más evidente en el primer año después del cese, continuó aumentando a lo largo de los 5 años del estudio. Estos resultados apoyan firmemente el abandono del tabaquismo como la primera y más importante intervención clínica en fumadores con obstrucción leve de las vías respiratorias.
3. Otras conclusiones del estudio mostraban que el uso de broncodilatadores (bromuro de ipratropio) produjo un aumento en FEV<sub>1</sub> que fue evidente al final del primer año y se mantuvo durante los siguientes 4 años, pero no fue acumulativo porque la mejora de la función pulmonar no aumentó con el tiempo. Además, se encontró que el uso de esta medicación era sintomático y que podía contribuir a controlar síntomas pero no a cambiar el curso de la enfermedad a largo plazo.
4. Sin duda la principal conclusión de los investigadores de este estudio fue que un intenso programa de ayuda para dejar de fumar reduce significativamente la disminución de FEV<sub>1</sub> en fumadores con obstrucción leve de las vías respiratorias.

Con este estudio se pone de manifiesto, por primera vez, la importancia del tratamiento del tabaquismo en los fumadores con EPOC. Hasta antes de la publicación de este artículo el tratamiento del tabaquismo en este grupo de sujetos era una disciplina apenas considerada por los profesionales sanitarios encargados de tratar a estos pacientes, pero a partir de la publicación y difusión de los resultados del Lung Health Study, la disciplina del diagnóstico y tratamiento del tabaquismo en los pacientes con EPOC se hace cada vez más recurrente en la literatura internacional (1,2). Si bien, es cierto, que las guías más conocidas de tratamiento de la EPOC han tardado todavía un tiempo en introducir amplias descripciones sobre el tratamiento del tabaquismo en esta enfermedad (3); también lo es, que la investigación clínica y epidemiológica sobre diagnóstico y tratamiento del tabaquismo en los fumadores con EPOC se ha disparado en los últimos años, aunque todavía estamos necesitados de más estudios (4,5).

Todas estas características hacen que esta publicación deba ser considerada como una de las más relevantes y pioneras en lo relacionado con el tratamiento del tabaquismo en los fumadores con EPOC.

## Bibliografía

1. Jiménez-Ruiz CA, Masa F, Miravittles M, et al. Smoking characteristics: differences in attitudes and dependence between healthy smokers and smokers with COPD. *Chest* 2001; 119: 1365–1370.
2. Tønnesen P, Carrozzi L, Fagerström KO, et al. Smoking cessation in patients with respiratory diseases: a high priority, integral component of therapy. *Eur Respir J* 2007; 29: 390–417.
3. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con EPOC. Guía española de la EPOC. Versión 2017. *Rch Bronconeumol* 2017; 53: 1-64.
4. Strassmann R, Bausch B, Spaar A, et al. Smoking cessation interventions in COPD: a network meta-analysis of randomised trials. *Eur Respir J* 2009; 34: 634–640.
5. Jiménez Ruiz CA, Andreas S, Lewis K et al. Statement on smoking cessation in COPD and other Pulmonary Disorders. ERS Task Force Document. *Eur Resp J* 2015; 46:61-79.





## Resumen del artículo

### Características del tabaquismo: diferencias en actitudes y dependencia entre fumadores sanos y fumadores con EPOC

Chest. 2001 May;119 (5):1365-70.

Jiménez-Ruiz CA, Masa F, Miravittles M, Gabriel R, Viejo JL, Villasante C, Sobradillo V.

La relación entre Tabaquismo y EPOC se ha demostrado en diferentes estudios (1-7). De igual forma, el análisis de diferentes estudios nos muestra que fumar es la causa del 75-85% de EPOC (1-3). Por otro lado, aproximadamente entre el 15 y el 20% de los fumadores desarrollan EPOC (1,5,6).

Existe una relación inversa significativa entre el número de cigarrillos fumados al día y el consumo acumulativo de cigarrillos, medido por número de paquetes al año y los valores de FEV1 (5-7). Sin embargo, el cese del tabaquismo provoca una reducción en la disminución del FEV1 e incluso una cierta recuperación de su valor (2-6).

A pesar de todo, los estudios que analicen las características del tabaquismo en los fumadores con EPOC o que busquen diferencias con los sujetos sanos son escasos.

Esta publicación analiza los datos de un estudio epidemiológico nacional (Estudio IBERPOC) cuyo objetivo fue investigar la prevalencia de la EPOC en España a través del estudio de 7 áreas geográficas diferentes entre octubre de 1996 y abril de 1997 (8). Se analizan las características del tabaquismo y la dependencia de los fumadores y se investiga las diferencias entre los fumadores sanos y aquellos con diagnóstico de EPOC.

Los resultados de este estudio mostraron que un 15% de los fumadores tenían EPOC. El análisis multivariado reveló que tenían mayor probabilidad de tener EPOC los hombres fumadores, mayores de 46 años de edad, con nivel educativo bajo y un consumo acumulado de tabaco mayor a 30 paquetes/año.

De los 717 hombres que conformaron la muestra de este estudio, el 19,1% tenían EPOC, mientras que solo se diagnosticó en un 5,2% de mujeres. Además, en los hombres, la prevalencia de la EPOC aumenta a medida que aumenta el consumo de tabaco, mientras que esto no ocurre en las mujeres. Este efecto puede explicarse, al menos en parte, por el pequeño número de fumadoras empedernidas que existe en la población del estudio.

Por otro lado, los fumadores que desarrollan EPOC, además de consumir una mayor cantidad de cigarrillos, los fuman con un patrón de inhalación particular (inhalan un mayor volumen de humo

y más profundamente), lo que permite una mayor cantidad de sustancias oxidantes que llegan a los alveolos y que eventualmente conducen al desarrollo de EPOC. Conforme a estas observaciones se detectó un aumento significativo de los niveles de CO en el aire exhalado de los fumadores con EPOC que en aquellos sin EPOC (10,7 frente a 15,4, respectivamente,  $p < 0,0001$ ).

La mayoría de los fumadores con EPOC tenían un grado de dependencia de moderado a alto en comparación con la mayoría de los sujetos sanos que tenían un grado de dependencia bajo a moderado. Dos de cada tres fumadores con EPOC registraron  $\geq 4$  puntos en el test de Fagerström y casi el 30% tenían  $\geq 7$  puntos. Por otro lado, casi el 50% de los fumadores con EPOC estaban en una fase de intentar dejar de fumar y hasta el 34% de estos fumadores nunca lo habían intentado. Estos datos revelan que un alto porcentaje de fumadores con EPOC tienen dependencia de nicotina entre moderada y alta.

En resumen, se encontró que el 15% de los fumadores tenían EPOC y que, en estos fumadores los principales factores de riesgo de desarrollar EPOC eran: la edad avanzada, el sexo masculino, el nivel cultural más bajo y el número de paquetes de años fumados.

También se detectó un mayor grado de dependencia a la nicotina en los fumadores con EPOC, que, además, se encontraban en su mayor parte en fases del proceso de cese de este hábito. Hasta el 34% de estos fumadores nunca habían intentado dejar de fumar y no demostraron más motivación para hacerlo que los fumadores sanos.

## Bibliografía

1. US Department of Health and Human Services. The health consequences of smoking: chronic obstructive lung disease. Rockville MD: Office on Smoking and Health, Department of Health and Human Services, 1984; Publication No. (CDC) 84-50205
2. US Department of Health and Human Services. The health benefits of smoking cessation. Rockville, MD: Office on Smoking and Health, Department of Health and Human Services, 1990; Publication No. (CDC) 84-16
3. US Department of Health and Human Services. The health consequences of involuntary smoking. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, 1986; Public Health Service Publication No. 87-8398
4. Higgenbottam, T, Shipley, M, and Clark, T. Lung function and symptoms of cigarette smokers related to tar yield and number of cigarettes smoked. *Lancet*. 1980; 1: 409-412
5. Fletcher, C, Peto, R, Turker, C et al. The natural history of chronic bronchitis and emphysema: an 8-year study of early chronic obstructive lung disease in working men in London. Oxford University Press, New York, NY; 1976
6. Lange, P, Groth, S, and Nyobe, J. Effect of smoking and changes in smoking habits on the decline of FEV1. *Eur Respir J*. 1989; 2: 811-816
7. Dossman, J, Cotton, D, and Graham, B. Sensitivity and specificity of early diagnostic of lung function in smokers. *Chest*. 1981; 79: 6-11
8. Comité científico del estudio IBERPOC. The IBERPOC project: an epidemiologic study of chronic obstructive pulmonary disease in Spain. *Arch Bronconeumol*. 1997; 33: 293-299



## Comentario del experto

Este artículo muestra los resultados de un estudio que patrocinó la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica, SEPAR y que analizó la epidemiología de la EPOC en España (estudio IBERPOC) (1). El trabajo que se presenta en el artículo busca diferencias entre las características del tabaquismo en los fumadores con EPOC y en aquellos sin EPOC.

La relevancia de este estudio radica en que fue el primero en demostrar dos importantes características diagnósticas de los fumadores con EPOC que los diferencian de aquellos sin esta enfermedad. Son las siguientes:

1. Los fumadores con EPOC tienen un grado de dependencia física por la nicotina, medida mediante el Fagerström Test for Nicotine Dependence (FTND), significativamente más alto que aquellos que no tienen EPOC.
2. Los fumadores con EPOC se encuentran en fases de su proceso de abandono del consumo del tabaco más primitivas que aquellos que no tienen EPOC.

Esta era la primera vez que un trabajo científico analizaba las características diagnósticas de los fumadores con EPOC y se ponían de manifiesto dos importantes aspectos con relevancia en la práctica clínica para el tratamiento del tabaquismo de los fumadores con EPOC. Por un lado, se mostraba que los fumadores con EPOC tenían un más alto grado de dependencia física por la nicotina, lo cual hacía suponer que tanto el apoyo psicológico como el tratamiento farmacológico que se preste a estos pacientes para ayudarles a que dejen de fumar, debería ser más intenso que el que se presta a fumadores sin este tipo de patología. Y por otro lado, se demostraba que, en contra de lo que se creía en aquellos momentos, los fumadores con EPOC, en su mayoría, no querían dejar de fumar; lo cual tenía importantes aplicaciones para el correcto abordaje educacional del tratamiento del tabaquismo en estos pacientes. Estos aspectos fueron confirmados por estudios posteriores realizados por otros autores (2,3).

Como consecuencia de los resultados de este estudio, se empezaron a realizar ensayos clínicos en los que se analizaba la eficacia y seguridad de uso de los diferentes tratamientos del tabaquismo en este grupo de pacientes. El análisis posterior de los resultados de estos ensayos clínicos mediante meta-análisis dio lugar a normativas y guías de tratamiento del tabaquismo en los fumadores con EPOC (4-7). En toda esta literatura científica se parte de los aspectos diagnósticos que fueron investigados por primera vez en este artículo.

Si el Lung Health Study fue el estudio pionero en demostrar que el tratamiento del tabaquismo en los fumadores con EPOC era el único capaz de controlar la evolución crónica de la enfermedad; este estudio fue pionero en mostrar que los fumadores con EPOC tienen características diagnósticas de su tabaquismo que los hacen susceptibles de intervenciones terapéuticas diferenciadas.

## Bibliografía

1. Sobradillo V, Miravittles M, Gabriel R, et al. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: results of the IBERPOC multicenter epidemiological study. *Chest* 2000; 118:981-989
2. Shahab L, Jarvis MJ, Britton J, West R. Prevalence, diagnosis and relation to tobacco dependence of chronic obstructive pulmonary disease in a nationally representative population sample. *Thorax*. 2006; 61:1043-7.
3. Tashkin DP. Smoking Cessation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015; 36:491-507.
4. Jimenez Ruiz CA, Riesco Miranda JA, Altet Gómez N, Lorza Blasco JJ, Signes-Costa Miñana J, Solano Reina S et al. Normativa SEPAR. Tratamiento del tabaquismo en fumadores con EPOC. *Arch Bronconeumol* 2013; 49:354-363.
5. Jimenez Ruiz CA, Andreas S, Lewis KE, Tonnesen P, van Schayck CP, Hajek P et al. Statement on Smoking Cessation on COPD and other pulmonary diseases and in smokers with co-morbidities who find it difficult to quit. *Eur Respir J*. 2015; 46:61-79
6. van der Meer RM, Wagena E, Ostelo RWJG, Jacobs AJE, van Schayck CP. Smoking cessation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003; (2):CD002999
7. Using PICO Methodology to Answer Questions About Smoking in COPD Patients. Jiménez Ruiz CA, Buljubasich D, Riesco Miranda JA, Acuña Izcaray A, de Granda Orive et al. *Arch Bronconeumol*. 2017; 27: 30133-3





## Resumen del artículo

### Mortalidad en relación al tabaquismo: observaciones de 50 años en médicos británicos varones

BMJ. 2004 Jun 26; 328(7455):1519.

Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I.

Durante el siglo XIX, gran parte del tabaco se fumaba en pipas o puros y se fumaba poco en forma de cigarrillos, pero durante las primeras décadas del siglo XX el consumo de cigarrillos fabricados aumentó enormemente. Esto llevó eventualmente a un rápido aumento del cáncer de pulmón masculino, particularmente en el Reino Unido, donde la enfermedad se convirtió en la década de 1940 en una de las principales causas de muerte (1).

A lo largo de la primera mitad del siglo XX, los riesgos de fumar eran en gran parte insospechados (1). Sin embargo, a mediados de este siglo, se publicaron varios estudios sobre cáncer de pulmón en Europa occidental (2-3) y América del Norte, (4-7) llegando a la conclusión en 1950, que fumar era “una causa y una causa importante” de enfermedad (2).

Este descubrimiento estimuló mucha más investigación sobre los efectos del tabaquismo (no solo sobre el cáncer de pulmón sino también sobre muchas otras enfermedades), incluido un estudio prospectivo del Reino Unido sobre el tabaquismo y muerte entre los médicos británicos (34.439 participantes) que comenzó en 1951 y continuó durante 50 años (8-13).

La decisión de que este estudio se llevara a cabo entre médicos se tomó en parte, porque se pensó que los médicos podrían tomarse la molestia de describir sus propios hábitos de fumar con precisión y porque su mortalidad sería relativamente fácil de seguir y certificarse con razonable precisión.

En 1954, los primeros hallazgos prospectivos (8) confirmaron el exceso de cáncer de pulmón entre los fumadores que ya se habían visto en los estudios retrospectivos previos (3-7). Se publicaron hallazgos sobre la mortalidad por causas específicas en relación con el tabaquismo después de cuatro períodos de seguimiento (después de 4, 10, 20 y 40 años) (9-13).

Los primeros resultados de este estudio, (9-11) junto con los de muchos otros que comenzaron poco después, demostraron que fumar estaba asociado con la mortalidad de muchas enfermedades diferentes. De hecho, aunque fumar fue la causa de la gran mayoría de las muertes por cáncer de pulmón en el Reino Unido, el cáncer de pulmón representó menos de la mitad del exceso de mortalidad entre los fumadores.

Sin embargo, hasta la década de 1980, los efectos totales finales de fumar grandes cantidades de cigarrillos sobre la mortalidad general durante la vida adulta, todavía fueron subestimados ya que ninguna población fumadora se ha seguido hasta el final de su vida.

Esta publicación presenta los resultados del seguimiento durante 50 años en los que se enfatizan los efectos de continuar fumando cigarrillos o bien el cese de este hábito sobre la mortalidad general en varias edades (subdivididos por el período de nacimiento).

En este estudio se realiza un análisis prospectivo de la información recogida desde 1951 a 2001 sobre el tabaquismo de dos tercios de todos los médicos británicos varones y las causas espe-

cíficas de mortalidad. Se obtuvieron el 98,9% de las causas de muerte y hasta un total de 11 categorías principales de muerte.

### Lo que ya se sabe sobre este tema

- Aproximadamente la mitad de los fumadores crónicos mueren por este hábito y una cuarta parte están entre los 35 y 69 años de edad.
- Los efectos completos sobre las tasas de mortalidad, después de un gran aumento del consumo de cigarrillos por parte de los jóvenes pueden tardar más de 50 años en aparecer.
- Los hombres ingleses nacidos en las primeras décadas del siglo xx podrían ser la primera población en el mundo en la se ha podido evaluar directamente los riesgos a largo plazo del consumo de cigarrillos y los beneficios correspondientes de dejar de fumar.

### Lo que agrega este estudio

- Entre la generación de los hombres nacidos alrededor de 1920, el consumo de cigarrillos triplicó la tasa de mortalidad específica por edades.
- En los hombres británicos nacidos entre 1900-1909, el hábito de fumar cigarrillos duplicó aproximadamente las tasas de mortalidad específicas por la edad, tanto en la mediana edad como en la edad avanzada.
- La longevidad ha mejorado rápidamente para los no fumadores, pero no para los hombres que continuaron fumando cigarrillos.
- El cese del hábito de fumar a los 50 años redujo a la mitad el riesgo; el cese a los 30 años evitó casi todo el riesgo de muerte.
- Los fumadores mueren, de promedio, unos 10 años más jóvenes, que los no fumadores.
- Dejando de fumar a los 60, 50, 40 o 30 años se obtiene 3, 6, 9 o 10 años de esperanza de vida respectivamente.

### Bibliografía

1. Doll R. Tobacco: a medical history. *J Urban Health*. 1999 Sep;76(3):289-313.
2. Doll R et al. Smoking and carcinoma of the lung; preliminary report. *Br Med J*. 1950 Sep 30;2(4682):739-48.
3. Doll R et al. A study of the aetiology of carcinoma of the lung. *Br Med J*. 1952 Dec 13;2(4797):1271-86.
4. Wynder EL et al. Tobacco smoking as a possible etiologic factor in bronchiogenic carcinoma; a study of 684 proved cases. *J Am Med Assoc*. 1950 May 27;143(4):329-36.
5. Levn ML et al. Cancer and tobacco smoking; a preliminary report. *J Am Med Assoc*. 1950 May 27;143(4):336-8.
6. Mill CA et al. Tobacco smoking habits and cancer of the mouth and respiratory system. *Cancer Res*. 1950 Sep;10(9):539-42.
7. Schrek R et al. Tobacco smoking as an etiologic factor in disease; cancer. *Cancer Res*. 1950 Jan;10(1):49-58.
8. Doll R et al. The mortality of doctors in relation to their smoking habits. A preliminary report. *BMJ* 1954 Jun 26;1(4877):1451-5.
9. Doll R et al. Lung cancer and other causes of death in relation to smoking. A second report on the mortality of British doctors. *BMJ* 1956 Nov 10;2(5001):1071-81.
10. Doll R et al. Mortality in relation to smoking: ten years' observations of British doctors. *BMJ* 1964 May 30;1(5395):1399-410.
11. Doll R et al. Mortality in relation to smoking: 20 years' observations on male British doctors. *BMJ* 1976 Dec 25;2(6051):1525-36.
12. Doll R et al. Cigarette smoking and bronchial carcinoma: dose and time relationships among regular smokers and lifelong non-smokers. *J Epidemiol Comm Health* 1978 Dec;32(4):303-13.
13. Doll R et al. Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *BMJ* 1994 Oct 8;309(6959):901-11.



## Comentario del experto

El mejor calificativo que se puede utilizar para definir a este estudio es el de "espectacular". Un estudio prospectivo que comienza en el año 1951 y que finaliza en el 2001 en el que participa una muestra de 34.439 sujetos y en el que se consigue un seguimiento del 98,9% de los mismos no puede tener otro calificativo que no sea el de "espectacular".

En las décadas de los 50, de los 60 y de los 70 del siglo pasado aparecieron numerosos estudios que indicaban claramente que el consumo del tabaco mataba, de forma precoz, a la mitad de aquellos que lo utilizaban, por enfermedades tales como el cáncer de pulmón, la EPOC, enfermedades cardiovasculares, etc. (1-3). Pero no ha sido hasta tener los resultados de este estudio, hasta cuando hemos podido conocer con exactitud que los fumadores mueren, de promedio, unos 10 años más jóvenes, que los no fumadores, y que dejando de fumar a los 60, 50, 40 o 30 años de edad, se obtienen 3, 6, 9 o 10 años de esperanza de vida respectivamente. Es decir, podemos calcular que, a partir de los 35 años de edad, por cada año que un fumador retrase su abandono del consumo del tabaco estará perdiendo 3 meses de vida. Pensamos que esta conclusión tiene una trascendental importancia para la práctica clínica diaria.

Todos los profesionales sanitarios debemos tener en cuenta estas conclusiones cuando atendamos a nuestros pacientes. Estamos obligados a preguntarles siempre sobre su consumo de tabaco y, en caso de que sean fumadores, estamos obligados a intervenir sobre su tabaquismo y a proporcionarles ayuda médica para que dejen de fumar.

No debemos olvidar que la intervención que los sanitarios hacemos sobre el tabaquismo de nuestros pacientes se cuenta entre las intervenciones sanitarias que más salud puede proporcionar y con una de las mejores relaciones coste/beneficio (4).

Además, los resultados de otro estudio han mostrado claramente la necesidad de que los profesionales sanitarios ayudemos a nuestros fumadores a que dejen de serlo (5). El estudio analizó cual fue la mortalidad acumulada atribuible al consumo del tabaco en el año 2000 desde el año 1950; y cuál sería su evolución para el año

2050. En el año 2000 la mortalidad acumulada por el consumo del tabaco desde el año 1950 fue de 70 millones de personas. Pero, el estudio demuestra que de seguir las cosas tal y conforme están, es decir, con una muy escasa tasa de intervenciones sanitarias de los profesionales para ayudar a sus pacientes a dejar de fumar; para el año 2050 la tasa de mortalidad acumulada será 520 millones de muertos en el mundo como consecuencia del consumo del tabaco (3). Es más, el estudio encuentra que, si como consecuencia de poner en marcha medidas preventivas eficaces que consigan reducir a la mitad el número de jóvenes que se inician al consumo del tabaco desde el año 2000 hasta el 2020, conseguiremos que el número de muertes en el año 2050 se reduzca hasta 500 millones. Pero, si como consecuencia de poner en marcha medidas terapéuticas eficaces conseguimos que la mitad de los fumadores actuales abandone el consumo del tabaco antes del año 2020, conseguiremos que en el año 2050 la cifra de muertos caiga a 340 millones. Es decir, las medidas eficaces para ayudar a los fumadores a dejar de fumar van a contribuir a salvar más vidas que las medidas preventivas.

Las conclusiones de todos estos estudios deben tener una repercusión inmediata en nuestra práctica clínica diaria y nos deben animar a intervenir de forma continua sobre el tabaquismo de todos nuestros pacientes.

## Bibliografía

1. Wynder EL et al. Tobacco smoking as a possible etiologic factor in bronchiogenic carcinoma; a study of 684 proved cases. *J Am Med Assoc.* 1950; 143:329-36.
2. Doll R et al. Mortality in relation to smoking: ten years' observations of British doctors. *BMJ* 1964; 1:1399-410.
3. Doll R et al. Mortality in relation to smoking: 20 years' observations on male British doctors. *BMJ* 1976; 2:1525-36.
4. Fiore MC, Jaen CR, Baker TB, Bailey WC, Benowitz N, Curry S et al. Treating Tobacco use and dependence: 2008 update. Clinical practice guideline, Rockville MD: US Department of Health and Human Services. May 2008. Traducción al español: Guía de Tratamiento del Tabaquismo. Jiménez Ruiz CA, Jaén CR (Coordinadores de la traducción). Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. SEPAR. Mayo 2010.
5. Peto R. Mortality from smoking in developed countries: 1950-2000. Accesible en: [https://books.google.es/books/about/Mortality\\_from\\_Smoking\\_in\\_Developed\\_Coun.html?id=FN4YAAAIAAJ&redir\\_esc=y](https://books.google.es/books/about/Mortality_from_Smoking_in_Developed_Coun.html?id=FN4YAAAIAAJ&redir_esc=y)  
Fecha de acceso: 4 Noviembre 2017.



## Resumen del artículo

### Seguridad y eficacia neuropsiquiátrica de la vareniclina, el bupropión y el parche de nicotina en fumadores con y sin trastornos psiquiátricos (EAGLES): un ensayo clínico doble ciego, randomizado y controlado con placebo

Lancet. 2016 Jun 18;387(10037):2507-20.

Anthenelli RM, Benowitz NL, West R, St Aubin L, McRae T, Lawrence D 4, Ascher J, Russ C, Krishen A, Evins AE.

Se ha demostrado en varios ensayos y estudios observacionales, que vareniclina y bupropión mejoran sustancialmente las posibilidades de que los fumadores puedan suspender el tabaquismo a largo plazo (1). Sin embargo, existe preocupación sobre su seguridad, particularmente con respecto a sus efectos secundarios a nivel neuropsiquiátricos, tales como el suicidio y la agresión (2).

De hecho, la FDA exigió a los fabricantes de estos medicamentos que realizaran un ensayo clínico randomizado lo suficientemente grande como para proporcionar mayor claridad sobre sus posibles riesgos de seguridad (3).

Esta publicación es la comunicación de los resultados de un gran ensayo clínico doble ciego, triple simulado, controlado con placebo y controlado con parches de nicotina (21mg/día, con reducción) de vareniclina (1mg/12h) y bupropión (150mg/12h) durante 12 semanas, en fumadores con y sin trastornos psiquiátricos.

La randomización fue generada por computadora (relación 1:1:1:1). Los participantes recibieron asesoramiento breve para dejar de fumar en cada visita. El objetivo principal de eficacia fue la abstinencia continuada y confirmada bioquímicamente durante las semanas 9-12 y se valoró la incidencia de efectos secundarios neuropsiquiátricos de moderados a severos.

Este estudio contó con la participación de 140 centros de 16 países entre el 30 de noviembre de 2011 y el 13 de enero de 2015. Un total de 8.144 participantes fueron asignados al azar de los que 4.116 fueron el grupo con antecedentes psiquiátricos (4.074 incluidos en el análisis de seguridad) y 4.028 en el grupo sin antecedentes psiquiátricos (3.984 incluidos en el análisis de seguridad).

Este gran ensayo multinacional no mostró un aumento significativo en las tasas de efectos secundarios neuropsiquiátricos moderados a graves con vareniclina o bupropión en relación con el

parche de nicotina o el placebo en aquellos participantes con o sin trastornos psiquiátricos.

Vareniclina mostró una eficacia superior al bupropión y al parche de nicotina en ambos grupos de participantes, mientras que bupropión tuvo una eficacia similar al parche de nicotina, y ambos fármacos mostraron una eficacia superior al placebo en los dos grupos de pacientes.

Con los resultados de este estudio se hace altamente improbable que la vareniclina o el bupropión aumenten los efectos secundarios neuropsiquiátricos moderados o severos en más de 1,5 puntos porcentuales de fumadores sin trastornos psiquiátricos y en 4 puntos porcentuales en fumadores con trastornos psiquiátricos, basados en un intervalo de confianza del 95%. Por otro lado, en ninguno de los grupos aumentaron los efectos secundarios neuropsiquiátricos.

Estos hallazgos muestran por primera vez que la eficacia de los medicamentos en términos de odds ratio es similar para fumadores con o sin trastornos psiquiátricos. Los fumadores con trastornos psiquiátricos lograron tasas de abstinencia más bajas que los participantes sin estos trastornos.

Este estudio proporciona la primera evidencia de eficacia comparativa entre los tres principales tratamientos farmacológicos disponibles para ayudar a dejar de fumar en un ensayo doble ciego y triple simulación. El tamaño de las diferencias es similar al que se predijo en el meta-análisis de la Cochrane (1). El hecho de que este estudio se haya realizado en muchos países con actitudes ampliamente diferentes respecto al consumo de tabaco confirma la generalización de estas conclusiones a través de culturas.

En resumen, este gran ensayo multinacional proporciona evidencia adicional de que la vareniclina y el bupropión pueden usarse de forma segura en fumadores psiquiátricamente estables. Aunque la vareniclina parece ser la más efectiva, todos los medicamentos de primera línea (vareniclina, bupropión y parche de nicotina) son eficaces en comparación con el placebo.

## Bibliografía

1. Cahill K et al. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 May 31;(5):CD009329. doi: 10.1002/14651858.CD009329.pub2.
2. Institute for Safe Medication Practices. Quarter watch: monitoring FDA MedWatch reports. Sept 24, 2014. Data from 2013 Quarters 2 and 3. <http://www.ismp.org/quarterwatch/pdfs/2013Q3.pdf> [fecha de consulta octubre 2107]
3. US Food and Drug Administration. Food and Drug Administration briefing document. Joint meeting of the Psychopharmacologic Drugs Advisory Committee and Drug Safety and Risk Management Advisory Committee, Oct 16, 2014, Chantix and Serious Neuropsychiatric Adverse Events. <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/PsychopharmacologicDrugsAdvisoryCommittee/UCM418705> [Fecha de consulta octubre 2017] (Archived at <http://www.webcitation.org/6l0DgRkR>)



## Comentario del experto

Sin duda, este es un estudio que ha revolucionado el panorama actual del tratamiento del tabaquismo. El diseño, la metodología y la gran magnitud de la muestra de pacientes incluidos en el mismo, lo han convertido en un ensayo clínico de referencia sobre tratamiento del tabaquismo. Nunca, hasta este estudio, se había realizado jamás un ensayo clínico sobre tratamiento del tabaquismo que incluyese a tantos pacientes, más de 8000, de todas las latitudes del mundo, con y sin enfermedad psiquiátrica; y que además, de forma directa, comparase la eficacia y seguridad de uso de los tres principales tratamientos farmacológicos del tabaquismo: vareniclina, parches de nicotina y bupropion.

Se trata de un ensayo clínico de metodología intachable: aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y con tratamiento activo, con triple enmascaramiento que se ha realizado en dos grupos de fumadores: uno sin antecedentes de patología psiquiátrica y otro con antecedentes de patología psiquiátrica o con enfermedad psiquiátrica controlada. Los resultados del estudio Eagles proporcionan datos contundentes sobre eficacia y seguridad de los diferentes tipos de tratamiento farmacológico del tabaquismo en cinco grupos de pacientes: fumadores sin enfermedad neuro-psiquiátrica, fumadores con trastornos depresivos, fumadores con trastornos esquizoides, fumadores con trastornos ansiosos y fumadores con trastorno límite de la personalidad.

Antes de este estudio no sabíamos cuál de los tres principales fármacos para dejar de fumar era el más eficaz y más seguro para ayudar a dejar de fumar a los fumadores sin patología psiquiátrica. Hoy, gracias a los resultados de este estudio, sabemos que ni vareniclina ni bupropion ni parches de nicotina incrementan la aparición de efectos adversos neuro-psiquiátricos en este grupo de sujetos. En este sentido, también el estudio Eagles demuestra que la utilización de estos fármacos no incrementa la aparición de ideación o comportamiento suicida. Pero, además, estas conclu-

siones también son extensivas para el grupo de fumadores con antecedentes de patología neuro-psiquiátrica o con patología neuro-psiquiátrica controlada.

Hoy, gracias a los resultados de este estudio, sabemos que tanto vareniclina como bupropion como parches de nicotina son más eficaces que placebo para ayudar a dejar de fumar. Además, sabemos que el más eficaz de ellos es la vareniclina y que no hay diferencias de eficacia entre parches de nicotina y bupropion. Es más, estos resultados de eficacia son tan ciertos en el grupo de fumadores sin patología neuro-psiquiátrica como en el grupo de fumadores con antecedentes de patología neuro-psiquiátrica o con patología neuro-psiquiátrica controlada.

Estamos convencidos que, en un futuro inmediato, los resultados y conclusiones de este estudio servirán para cambiar los protocolos actuales de tratamiento del tabaquismo. En el momento actual parches de nicotina, vareniclina y bupropion son identificados como tratamientos de primera elección. Las conclusiones de este estudio y el último meta-análisis (1) señalan que vareniclina y terapia combinada de nicotina (parches más chicles ó parches más comprimidos ó parches más spray bucal ) son los fármacos de primera elección y que parches de nicotina y bupropion han pasado a ser considerados de segunda elección.

Como conclusión final es importante reseñar que debido a los resultados del estudio Eagles, tanto la FDA como la EMA, han decidido retirar las alertas de seguridad que estaban en los prospectos de vareniclina y de bupropión. Hoy más que nunca sabemos, gracias a los resultados de este estudio, que los medicamentos para dejar de fumar son eficaces y seguros.

## Bibliografía

1. Cahill K, Lindson-Hawley M, Thomas KH, Fanshawe R, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 May 9;(5):CD006103.

## Bibliografía complementaria de alto impacto científico

1. **Anthenelli RM et al. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet*. 2016 Jun 18;387(10037):2507-20.**
2. **Anthonisen NR et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. *JAMA*. 1994 Nov 16;272(19):1497-505.**
3. Cohen S et al. A global measure of perceived stress. *J Health Soc Behav*. 1983 Dec;24(4):385-96.
4. Dockery DW et al. An association between air pollution and mortality in six U.S. cities. *N Engl J Med*. 1993 Dec 9;329(24):1753-9.
5. Doll R et al. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst*. 1981 Jun;66(6):1191-308.
6. **Doll R et al. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ*. 2004 Jun 26;328(7455):1519**
7. GBD 2013 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015 Dec 5;386(10010):2287-323.
8. Haffner SM et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1998 Jul 23;339(4):229-34.
9. **Heatherton TF et al. The Fagerström Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerström Tolerance Questionnaire. *Br J Addict*. 1991 Sep;86(9):1119-27.**
10. INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004 Sep 11-17;364(9438):937-52.
11. **Jiménez-Ruiz CA. Smoking characteristics: differences in attitudes and dependence between healthy smokers and smokers with COPD. *Chest*. 2001 May;119(5):1365-70.**
12. Kalkhoran S et al. E-cigarettes and smoking cessation in real-world and clinical settings: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2016 Feb;4(2):116-28.
13. Levy D et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. *N Engl J Med*. 1990 May 31;322(22):1561-6.
14. McMillen RC et al. Trends in Electronic Cigarette Use Among U.S. Adults: Use is Increasing in Both Smokers and Nonsmokers. *Nicotine Tob Res*. 2015 Oct;17(10):1195-202.
15. Mokdad AH et al. Actual causes of death in the United States, 2000. *JAMA*. 2004 Mar 10;291(10):1238-45.
16. Murray CJ et al. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997 May 24;349(9064):1498-504.
17. Piepoli MF et al. 2017 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives Eur Heart J. 2016 Aug 1;37(29):2315-81.
18. Prochaska JO et al. In search of how people change. Applications to addictive behaviors. *Am Psychol*. 1992 Sep;47(9):1102-14.
19. Prochaska JO et al. Stages and processes of self-change of smoking: toward an integrative model of change. *J Consult Clin Psychol*. 1983 Jun;51(3):390-5.
20. Wilson PW et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998 May 12;97(18):1837-47.

\* en negrita destacadas las publicaciones comentadas previamente





## Resumen del artículo

### El uso precoz de la VNI en exacerbaciones agudas de la EPOC en salas generales de respiratorio: ensayo multicéntrico, randomizado y controlado

Lancet. 2000 Jun 3; 355(9219):1931-5.

Plant PK, Owen JL, Elliott MW.

Los ensayos controlados aleatorios prospectivos de Ventilación No Invasiva (VNI) dentro de la unidad de cuidados intensivos (UCI) han demostrado reducción en la necesidad de intubación y mortalidad intrahospitalaria asociada a las exacerbaciones severas de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) (1-3).

La evidencia que aportan los estudios clínicos randomizados controlados sobre el uso de la VNI en urgencias y la sala/planta general, es mixta (4-7).

El uso de VNI en las salas respiratorias generales podría, teóricamente, permitir un uso precoz de VNI durante una exacerbación y ampliar su disponibilidad. Esto es particularmente importante en el Reino Unido, donde hay una escasez de UCI y la alta dependencia a la disposición de camas libres.

Se realizó un estudio prospectivo multicéntrico, controlado y randomizado que comparó la VNI con el tratamiento estándar en pacientes con acidosis de leve a moderada. La VNI se administró en la sala con un simple ventilador no invasivo y un protocolo normalizado predefinido. Los pacientes fueron reclutados en 14 hospitales del Reino Unido.

El objetivo de este estudio fue averiguar si era factible aplicar la VNI en las salas del servicio de respiratorio, es decir, en unidades no especializadas y si ésta era eficaz para reducir la necesidad de intubación y mortalidad intrahospitalaria, en comparación con el tratamiento estándar, en pacientes admitidos con acidosis leve a moderada debido a una exacerbación de la EPOC. Los pacientes con acidosis tienen mayor riesgo de intubación y muerte que los pacientes con un pH normal. La hipótesis nula fue que la VNI en la sala no reduciría la necesidad de intubación en este grupo clínico (8,9).

El total de pacientes reclutados (236), se dividió en 2 grupos: 118 recibieron terapia estándar sola y 118 VNI adicional. Todos los participantes tenían características similares al inicio del estudio. El uso de la VNI redujo significativamente la necesidad de intubación. Un 27% de los participantes del grupo estándar fracasó frente al 15% del grupo de VNI ( $p = 0,2$ ). La mortalidad hospitalaria también se redujo por la VNI, el 20% murieron en el grupo estándar en comparación con el 10% del grupo de VNI ( $p = 0,05$ ). En ambos grupos el pH, la  $\text{PaCO}_2$  y la frecuencia respiratoria mejoraron a las 4 h ( $p < 0,01$ ). Sin embargo, la VNI condujo a una mejora

más rápida del pH en la primera hora ( $p = 0,02$ ) y una mayor caída de la frecuencia respiratoria a las 4 h ( $p = 0,035$ ). La duración de la disnea fue también reducida por la VNI ( $p = 0,025$ ).

La VNI (definida como  $>1$  h de uso), se pudo llevar a cabo en el 93% de los pacientes. Se podría esperar que el cumplimiento posterior se deteriorara en comparación con las unidades de cuidados intensivos (UCI) o con personal adicional, sin embargo, la mediana de cumplimiento de 8 h en el día 1 y 7 h en el día 2 es similar a los de los otros ensayos (Bott et al. informaron 6-7 h por día, Brochard et al. 6 h por día, y Kramer et al. 4-14h durante los primeros 2 días) (1, 2 y 4).

Los investigadores concluyen que el uso precoz de la VNI para los pacientes moderadamente acidóticos con EPOC en el entorno de la sala general de respiratorio, conduce a una mejora más rápida de las variables fisiológicas, a una reducción de la necesidad de VNI (con criterios objetivos) y a una reducción de la mortalidad hospitalaria.

Este estudio muestra que la aplicación de VNI en las salas generales de respiratorio es factible y clínicamente eficaz para reducir la demanda de apoyo ventilatorio invasivo y la mortalidad hospitalaria asociada con una insuficiencia respiratoria aguda en pacientes con diagnóstico clínico de EPOC.

Desde la perspectiva internacional, en Norteamérica y en muchos países europeos, la VNI no se consideraría un tratamiento apropiado para aplicar en una sala. Sin embargo, en el Reino Unido, las camas de la UCI son tan escasas que los pacientes con EPOC deben recibir VNI en la sala, donde las enfermeras brindan atención integral y pueden adoptar algunas de las funciones del terapeuta respiratorio.

## Bibliografía

1. 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.
2. Kramer N et al. Randomized, prospective trial of noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995 Jun;151(6):1799-806.
3. Celikel, T et al. Comparison of noninvasive positive pressure ventilation with standard medical therapy in hypercapnic acute respiratory failure. *Chest*. 1998 Dec;114(6):1636-42.
4. Bott, J et al. Randomised controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airways disease. *Lancet*. 1993 Jun 19;341(8860):1555-7.
5. Angus RM et al. Comparison of the acute effects on gas exchange of nasal ventilation and doxapram in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1996 Oct;51(10):1048-50.
6. Barbe F et al. Noninvasive ventilatory support does not facilitate recovery from acute respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 1996 Jun;9(6):1240-5.
7. Wood KA et al. The use of noninvasive positive pressure ventilation in the emergency department. *Chest*. 1998 May;113(5):1339-46.
8. Hudson LD. Survival data in patients with acute and chronic lung disease requiring mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis*. 1989 Aug;140(2 Pt 2):S19-24.
9. Jeffrey AA et al. Acute hypercapnic respiratory failure in patients with chronic obstructive lung disease: risk factors and use of guidelines for management. *Thorax*. 1992 Jan;47(1):34-40.





## Comentario del experto

La elección de este artículo está basada en el cambio de tendencia y de la práctica clínica que causó su publicación, permitiendo realizar la ventilación no invasiva (VNI) fuera de UCI.

Hasta la divulgación de este artículo existían varias publicaciones que habían demostrado la eficacia de la VNI en el entorno de UCI disminuyendo el número de intubaciones y la mortalidad (1-3).

La gran ventaja de la VNI sobre la ventilación mecánica convencional sería que la primera no requeriría sedación ni intubación facilitando un manejo menos crítico y menor grado de cuidados y monitorización, es decir, unos requerimientos que pueden darse en una planta de hospitalización. Las ventajas no solamente podían ser económicas sino también de usabilidad. Sin embargo, existía controversia sobre si esta terapia podría aplicarse o no en una planta convencional de hospitalización debido a la información procedente de 4 estudios previos aleatorizados (4-7). En general estos estudios tenían limitaciones como un pequeño tamaño muestral, selección de pacientes con agudizaciones leves-moderadas (no graves) o médicos no clínicos.

El estudio de Plant et al. demostró, superando las anteriores limitaciones, que la VNI en pacientes con agudizaciones graves, pero no de gravedad extrema ( $\text{pH} > 7,25$ ), podrían manejarse en una planta de hospitalización convencional, lo que llevó a un cambio en la práctica clínica en casi todo el mundo. No obstante, esta nueva estrategia terapéutica no estaba exenta de costes adicionales. En el estudio de Plant et al. los neumólogos y enfermeras de la planta de hospitalización fueron entrenados en esta tarea. Este estudio no analizó costes, pero se suponen menores en comparación con los del mismo tratamiento en UCI.

Desde la publicación de este artículo hasta nuestros días han cambiado algunas cosas. Las plantas de neumología en España se han ido adaptando para formar unidades especiales para la práctica de VNI con personal formado y monitorización básica y se han ido creando unidades de semicríticos, como unidades de cuida-

dos respiratorios intermedios (UCRI) que además tienen una ratio de enfermera/paciente más alto y una monitorización más exhaustiva que las unidades especiales de VNI. Recientemente, un estudio observacional publicado por estas unidades (8) ha mostrado que el tratamiento con VNI en agudizaciones muy graves de EPOC ( $\text{pH} < 7,25$ ) tiene unos resultados similares a aquellos con un  $\text{pH} \geq 7,25$ , abriendo el camino a desarrollar un ensayo clínico que pueda demostrar la hipótesis de que el tratamiento con VNI en este grupo de pacientes tiene resultados similares en estas unidades y UCI.

## Bibliografía

1. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1995; 333: 817–22.
2. Kramer N, Meyer TJ, Meharg J, Cece RD, Hill NS. Randomized, prospective trial of noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:1799–806.
3. Celikel T, Sungur M, Ceyhan B, Karakurt S. Comparison of noninvasive positive pressure ventilation with standard medical therapy in hypercapnic acute respiratory failure. *Chest* 1998; 114:1636–42.
4. Bott J, Carroll MP, Conway JH, et al. Randomised controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airways disease. *Lancet* 1993; 341: 1555–57.
5. Angus RM, Ahmed AA, Fenwick LJ, Peacock AJ. Comparison of the acute effects on gas exchange of nasal ventilation and doxapram in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1996;51: 1048–50.
6. Barbe F, Togores B, Rubi M, Pons S, Maimo A, Agusti AGN. Noninvasive ventilatory support does not facilitate recovery from acute respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1996; 9: 1240–45.
7. Wood KA, Lewis L, Von Harz B, Kollef MH. The use of noninvasive positive pressure ventilation in the emergency department. *Chest* 1998; 113: 1339–46.
8. Masa JF, Utrabo I, Gomez de Terrerros J, Aburto M, Esteban C, Prats E, Núñez B, Ortega-González Á, Jara-Palomares L, Martín-Vicente MJ, Ferrero E, Binimelis A, Sala E, Serrano-Rebollo JC, Barrot E, Sánchez-Oro-Gomez R, Fernández-Álvarez R, Rodríguez-Jerez F, Sayas J, Benavides P, Català R, Rivas FJ, Egea CJ, Antón A, Peñacoba P, Santiago-Recuerda A, Gómez-Mendieta MA, Méndez L, Cebrian JJ, Piña JA, Zamora E, Segrelles G. Noninvasive ventilation for severely acidotic patients in respiratory intermediate care units: Precision medicine in intermediate care units. *BMC Pulm Med*. 2016 Jul 7;16(1):97.



## Resumen del artículo

### Efectos de la Ventilación No Invasiva (VNI) en la supervivencia y en la calidad de vida de pacientes con Esclerosis Lateral Amiotrófica: ensayo clínico randomizado

Lancet Neurol. 2006 Feb; 5(2):140-7.

Bourke SC, Tomlinson M, Williams TL, Bullock RE, Shaw PJ, Gibson GJ.

La Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA), es una de las condiciones neurodegenerativas más comunes de la vida adulta. En esta enfermedad aparece una debilidad progresiva de los músculos de las extremidades y respiratorios debido a la lesión de las neuronas motoras y muerte celular que lleva a la discapacidad y, en última instancia, a la muerte. La función de los músculos respiratorios es un fuerte predictor de la calidad de vida (1) y de la supervivencia (2, 3). Aunque la muerte se debe generalmente a una insuficiencia respiratoria, la mayoría de los pacientes en Europa y en EE.UU. no reciben ventilación mecánica no invasiva (VNI), reflejándose así la incertidumbre clínica sobre su papel en esta condición (4-6).

Hasta el momento de esta publicación no se había demostrado que la VNI mejorase la calidad de vida o la supervivencia en un ensayo randomizado controlado. Sin embargo, en pequeños estudios no randomizados que utilizan VNI, se había demostrado que las personas con ELA sobrevivían más tiempo que aquellas que rechazaban el tratamiento o bien eran intolerantes, pero estos estudios no incluyeron un grupo de control (7-9).

Esta publicación corresponde a los resultados de un ensayo randomizado en el que se muestra que la VNI mejora la calidad de vida y la supervivencia en pacientes con ELA.

Según los resultados de este estudio, en lugar de prolongar el sufrimiento, la VNI prolongó la supervivencia de los pacientes, con un mejor control de los síntomas y de la calidad de vida. En aquellos con función bulbar normal o sólo moderadamente deteriorada, la mejoría en la supervivencia media (205 días) fue grande, y mucho mayor, por ejemplo, que el beneficio obtenido con el tratamiento con riluzol (2-3 meses) (10,11).

Los pacientes con deterioro bulbar grave no tuvieron beneficio con la VNI en relación a la supervivencia, pero la calidad de vida

mejoró en los dominios de disnea, funcionamiento diario, el aislamiento social y los síntomas.

En este estudio se concluye que en pacientes con Esclerosis Lateral Amiotrófica con compromiso respiratorio y función bulbar normal o sólo moderadamente deteriorada, la VNI mejora la supervivencia y mantiene o mejora la calidad de vida. En este grupo de pacientes, la supervivencia fue mucho mayor que la extensión de la vida ofrecida por el único fármaco neuroprotector autorizado para esta enfermedad, el riluzol.

Este estudio proporciona pruebas sólidas que apoyan la necesidad de acceso a los pacientes con Esclerosis Lateral Amiotrófica a la VNI. En pacientes con deterioro bulbar severo la VNI mejora los síntomas relacionados con el sueño, pero es poco probable que confiera una gran ventaja de supervivencia.

## Bibliografía

1. Bourke, SC, Shaw, PJ, and Gibson, GJ. Respiratory function vs sleep-disordered breathing as predictors of QOL in ALS. *Neurology*. 2001; 57: 2040-2044
2. Desport, JC, Preux, PM, Truong, TC, Vallat, JM, Sautereau, D, and Couratier, P. Nutritional status is a prognostic factor for survival in ALS patients. *Neurology*. 1999; 53: 1059-1063
3. Louwse, ES, Visser, CE, Bossuyt, PM, and Weverling, GJ. Amyotrophic lateral sclerosis: mortality risk during the course of the disease and prognostic factors. The Netherlands ALS Consortium. *J Neurol Sci*. 1997; 152: S10-S17
4. Borasio, GD, Shaw, PJ, Hardiman, O, Ludolph, AC, Sales Luis, ML, and Silani, V. Standards of palliative care for patients with amyotrophic lateral sclerosis: results of a European survey. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2001; 2: 159-164
5. Bourke, SC, Williams, TL, Bullock, RE, Gibson, GJ, and Shaw, PJ. Non-invasive ventilation in motor neuron disease: current UK practice. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*. 2002; 3: 145-149
6. Bradley, WG, Anderson, F, Bromberg, M et al. Current management of ALS: comparison of the ALS CARE Database and the AAN Practice Parameter. *The American Academy of Neurology*. *Neurology*. 2001; 57: 500-504
7. Aboussouan, LS, Khan, SU, Meeker, DP, Stelmach, K, and Mitsumoto, H. Effect of noninvasive positive-pressure ventilation on survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Intern Med*. 1997; 127: 450-453
8. Kleopa, KA, Sherman, M, Neal, B, Romano, GJ, and Heiman-Patterson, T. Bipap improves survival and rate of pulmonary function decline in patients with ALS. *J Neurol Sci*. 1999; 164: 82-88
9. Pinto, AC, Evangelista, T, Carvalho, M, Alves, MA, and Sales Luis, ML. Respiratory assistance with a non-invasive ventilator (Bipap) in MND/ALS patients: Survival rates in a controlled trial. *J Neurol Sci*. 1995; 129: 19-26
10. Bensimon, G, Lacomblez, L, and Meininger, V. A Controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. (ALS/Riluzole Study Group) *N Engl J Med*. 1994; 330: 585-591
11. Miller, RG, Mitchell, JD, and Moore, DH. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). (CD001447) *Cochrane Database Syst Rev*. 2003; 2



## Comentario del experto

Diferentes estudios han demostrado mejoría de la calidad de vida en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica (ELA) que se sometieron a tratamiento con VNI (1,2) y estudios no aleatorizados encontraron un aumento del tiempo de supervivencia con respecto a pacientes intolerantes o no cumplidores con la VNI (3,4). El presente estudio es el primer aleatorizado que consigue mostrar una mejoría en la supervivencia en pacientes con ELA tratados con VNI, al menos en el grupo de pacientes con ausencia o moderada participación bulbar.

Los pacientes que tenían un compromiso bulbar grave presentaban una mortalidad similar al grupo control. Las razones de este comportamiento diferente al grupo con menor afectación bulbar pueden deberse simplemente a que los pacientes con compromiso bulbar grave tienen un curso más rápido con un mayor problema en el "clearance" bronquial que lleva a ineficacia de la VNI. Sin embargo, el estudio describe que estos pacientes con mayor compromiso bulbar tuvieron un cumplimiento inferior a la mitad y que además no se incrementó a lo largo del seguimiento como ocurrió en el grupo con ausencia o moderado compromiso bulbar. Además, la presión positiva inspiratoria tolerada fue un 23% menor al otro grupo. Por tanto, estos datos hacen pensar que la falta de eficacia de la VNI en el grupo de pacientes con afectación bulbar grave puede radicar en un peor ajuste y cumplimiento de la VNI. En otras palabras, si pudiéramos solventar estos problemas, la VNI podría llegar a ser efectiva, lo que puede ser una hipótesis para trabajos futuros.

En el estudio de Bourke et al. la mayoría de los pacientes tenían ortopnea (38/41) y menos hipercapnia (18/41). La presencia de ortopnea o hipercapnia son los criterios usados habitualmente en la práctica clínica para el inicio de la VNI en la ELA, pero probable-

mente, la trascendencia pronóstica entre ellos no sea equivalente y uno puede tener más peso que el otro en la supervivencia. Así, por ejemplo, los pacientes con mayor compromiso bulbar pueden discernir mal la presencia o intensidad de la ortopnea. Hubiera sido interesante analizar también la supervivencia en estos dos subgrupos de pacientes.

Como he comentado anteriormente, la importancia del ajuste de la VNI puede ser capital. Un estudio demostró que la persistencia de desaturaciones nocturnas, a pesar de una mejoría en la sintomatología y en los gases arteriales con VNI, se asociaba a una disminución de la supervivencia (5). El estudio de Bourke et al. ajustó la VNI, entre otros, por los resultados de una oximetría nocturna. Aun así, nos falta información sobre cómo debe ser el ajuste nocturno de la VNI y necesitamos más estudios para determinar qué aportan los parámetros monitorizables en el domicilio por el software de algunos respiradores o si una poligrafía respiratoria o polisomnografía consiguen mayor efectividad en los resultados.

## Bibliografía

1. Lyall RA, Donaldson N, Fleming T, et al. A prospective study of quality of life in ALS patients treated with noninvasive ventilation. *Neurology* 2001; 57: 153–56.
2. Bourke SC, Bullock RE, Williams RE, Shaw PJ, Gibson GJ. Non-invasive ventilation in ALS: indications and effect on quality of life. *Neurology* 2003; 61: 171–77.
3. Aboussouan LS, Khan SU, Meeker DP, StelmLyall RA, Donaldson N, Polkey MI, Leigh PN, Moxham J. Respiratory muscle strength and ventilatory failure in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* 2000; 124: 2000–13.
4. Kleopa KA, Sherman M, Neal B, Romano GJ, Heiman-Patterson T. Bipap improves survival and rate of pulmonary function decline in patients with ALS. *J Neurol Sci* 1999; 164: 82–88.
5. Gonzalez-Bermejo J, Morelot-Panzini C, Arnol N, Meininger V, Kraoua S, Salachas F, Similowski T. Prognostic value of efficiently correcting nocturnal desaturations after one month of non-invasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis: a retrospective monocentre observational cohort study. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2013 Sep;14(5-6):373-9.

## Resumen del artículo

# Metaanálisis: Ventilación no invasiva en el edema pulmonar agudo cardiogénico

Ann Intern Med. 2010 May 4;152(9):590-600

Weng CL, Zhao YT, Liu QH, Fu CJ, Sun F, Ma YL, Chen YW, He QY.

El edema pulmonar agudo cardiogénico (EPAC) es una emergencia médica común (1) y una de las principales causas de hospitalización (2). La tasa de mortalidad hospitalaria por EPAC es del 10% al 20%, particularmente cuando se asocia a infarto agudo de miocardio (IAM) (3).

Aunque la mayoría de los pacientes responde a la terapia médica convencional, algunos necesitan soporte con ventilación. La presión positiva en la vía aérea (PAP) se ha convertido en una herramienta importante para el tratamiento de diversas formas de insuficiencia respiratoria aguda. Puede administrarse mediante Presión Respiratoria Positiva Continua (CPAP), o mediante ventilación binivel (4).

Los ensayos clínicos y metaanálisis previos informaron de una reducción de la tasa de la mortalidad intrahospitalaria y de las intubaciones asociadas a la PAP. Sin embargo, el estudio más grande que evalúa la PAP, el estudio 3CPO (tres intervenciones en edema pulmonar cardiogénico) no mostró ningún beneficio sobre la reducción de intubaciones o tasas de mortalidad a corto plazo, es decir que puede ser menos efectiva de lo que se esperaba en pacientes con EPAC (5).

En este contexto, se realiza una revisión sistemática de todos los ensayos clínicos comunicados hasta el momento de esta publicación, en los que se utilizan la PAP en pacientes con EPAC, con el objetivo de proporcionar una estimación global del efecto de la PAP e interpretar los resultados del estudio 3CPO.

Se realiza una selección de documentos que se refiere a ensayos clínicos randomizados controlados que compararan la CPAP, la ventilación a dos niveles, o ambos, con el tratamiento estándar (oxígeno por máscara facial, diuréticos, nitratos y otros cuidados de apoyo) utilizados en el tratamiento de pacientes adultos mayores (entre 51 a 92 años) con EPAC. En los ensayos debe figurar la mortalidad hospitalaria por todas las causas, la necesidad de nueva intubación y la incidencia de nuevo infarto de miocardio.

Se incluyeron a revisión 31 ensayos clínicos que implicaba a 2.887 pacientes: 10 estudios comparaban CPAP con el tratamiento

estándar; 5 comparaban la ventilación de dos niveles con el tratamiento estándar; 11 comparaban la ventilación de dos niveles con la CPAP y 5 evaluaban las tres terapias.

Según los resultados del análisis:

- *CPAP frente a tratamiento estándar* (15 ensayos clínicos) la mortalidad fue menor con la CPAP que con el tratamiento estándar (RR 0,64; IC del 95%: 0,44 a 0,92; 13 ensayos), también fue menor la necesidad de intubación (RR 0,44; IC del 95%: 0,32 a 0,60; 15 ensayos), pero no hubo diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de nuevo infarto de miocardio (4 ensayos).
- *Ventilación de dos niveles frente al tratamiento estándar* (10 ensayos clínicos): la ventilación de dos niveles redujo la necesidad de intubación en comparación con el tratamiento estándar (RR 0,54; IC del 95%: 0,33 a 0,86; 9 ensayos), pero no hubo diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad y la incidencia de un nuevo infarto de miocardio (6 ensayos).
- *CPAP frente a ventilación de dos niveles de presión* (16 ensayos clínicos): No hubo diferencias estadísticamente significativas entre estos dos tratamientos en ninguno de los resultados evaluados.

El análisis de meta-regresión indica que el beneficio de CPAP fue mayor en los ensayos en los que el edema pulmonar cardiogénico agudo fue causado por isquemia miocárdica o infarto y en una mayor proporción de pacientes. El riesgo relativo fue de 0,43 (IC del 95%: 0,17 a 1,07), donde el 50% de los pacientes presentaron isquemia o infarto de miocardio en comparación con un RR de 0,92 (IC del 95%: 0,76 a 1,10), donde el 10% tenía isquemia o infarto de miocardio.

La evidencia apoya el uso de la PAP en pacientes con EPAC, a pesar de los resultados contradictorios de un gran ensayo. El CPAP fue más eficaz en la reducción de la mortalidad de los pacientes con EPAC secundario a la isquemia miocárdica aguda o infarto.

## Bibliografía

1. Poppas A et al. Congestive heart failure. Am J Respir Crit Care Med. 2002 Jan 1;165(1):4-8.
2. Felker GM et al. The problem of decompensated heart failure: nomenclature, classification, and risk stratification. Am Heart J. 2003 Feb;145(2 Suppl):S18-25.
3. Stevenson R et al. Short and long term prognosis of acute myocardial infarction since introduction of thrombolysis. BMJ. 1993 Aug 7;307(6900):349-53.
4. Bellone A et al. Myocardial infarction rate in acute pulmonary edema: noninvasive pressure support ventilation versus continuous positive airway pressure. Crit Care Med. 2004 Sep;32(9):1860-5.
5. Gray A et al. 3CPO Trialists. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. N Engl J Med. 2008 Jul 10;359(2):142-51.



## Comentario del experto

Aunque el uso de VNI (presión binivel) en situación aguda comenzó mayoritariamente en pacientes con agudizaciones graves de EPOC, este tratamiento se ha extendido a otras enfermedades respiratorias agudas como el edema pulmonar agudo carcinogénico (EPAC).

Los primeros estudios aleatorizados comenzaron con CPAP frente a tratamiento estándar siendo seguidos por otros estudios comparando VNI frente a tratamiento estándar y VNI frente a CPAP. Aunque los resultados fueron parcialmente contradictorios, un metaanálisis publicado en el 2005 (1) demostró que ambos, VNI y CPAP reducían la necesidad de intubación y la mortalidad, y si bien el nivel de evidencia era más favorable a CPAP, no había diferencias en intubación y mortalidad entre los dos tratamientos.

En el 2008 se publicó en el *New England Journal of Medicine* el estudio aleatorizado con mayor muestra (2). El resultado fue que ni la VNI ni la CPAP eran superiores al tratamiento estándar.

La importancia del metaanálisis publicado por Weng et al. es que reúne todos los estudios aleatorizados incluyendo estudios posteriores al de Gray et al del *New England Journal of Medicine* y realiza análisis de subgrupos así como un análisis bayesiano para valorar la heterogeneidad entre estudios. Su conclusión fue que con respecto al tratamiento estándar, la CPAP disminuye la necesi-

dad de intubación y mortalidad (especialmente en pacientes con infarto agudo de miocardio en la inclusión), mientras la VNI disminuye solo la necesidad de intubación, sin existir diferencias al comparar los dos tratamientos.

La razón de por qué el estudio con mayor muestra (2) va en dirección opuesta a la mayoría de los demás estudios puede ser que los pacientes incluidos fueron menos graves, con menor porcentaje de infarto agudo de miocardio en la inclusión y hubo excesiva "contaminación" entre los grupos, aunque también es posible que la mejora del tratamiento estándar con el tiempo pueda jugar un papel.

En definitiva, aunque VNI y CPAP están indicadas en el tratamiento del EPAC nuevos estudios frente a tratamiento estándar con gran muestra o metaanálisis serán necesarios en un futuro próximo.

## Bibliografía

1. Masip J, Roque M, Sánchez B, Fernández R, Subirana M, Expósito JA. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2005 Dec 28;294(24):3124-30.
2. Gray A, Goodacre S, Newby DE, Masson M, Sampson F, Nicholl J; 3CPO Trialists. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *N Engl J Med*. 2008 Jul 10;359(2):142-51.



## Resumen del artículo

### Ventilación No Invasiva (VNI) con presión positiva para el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave: ensayo randomizado, controlado, prospectivo y multicéntrico

Lancet Respir Med. 2014 Sep;2(9):698-705.

Köhnlein T1, Windisch W, Köhler D, Drabik A, Geiseler J, Hartl S, Karg O, Laier-Groeneveld G, Nava S, Schönhofer B, Schucher B, Wegscheider K, Criée CP, Welte T.

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en etapas avanzadas se caracteriza por obstrucción bronquial grave, hiperinsuflación pulmonar e insuficiencia ventilatoria crónica. Se cree que el fallo ventilatorio es el resultado de la insuficiencia de los músculos respiratorios y alteraciones en el control ventilatorio central (1,2).

Las consecuencias del fracaso ventilatorio son la hipercapnia crónica y la acidosis respiratoria (compensada). Estudios previos sugieren que la insuficiencia respiratoria hipercápnica crónica está inversamente asociada con el pronóstico general (3).

Se ha demostrado que en pacientes con insuficiencia respiratoria hipercápnica crónica, la Ventilación con Presión Positiva No Invasiva a largo plazo (VPPNI) mejora importantes variables fisiológicas como los gases sanguíneos y la hiperinsuflación pulmonar (4).

Se realiza un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, prospectivo, que incluyó a pacientes de 18 años o más con EPOC en estadio IV, hipercápnicos y clínicamente estables, con una presión parcial de dióxido de carbono ( $\text{PaCO}_2$ ) de 7 kPa (51,9 mmHg) o más y un pH superior a 7,35, medido después de al menos 1 h de reposo en posición sentada.

El principal hallazgo de este estudio es el efecto positivo de la VPPNI a largo plazo sobre la supervivencia global en pacientes con EPOC hipercápnica, crónica y estable. Este beneficio en la supervivencia se hizo evidente a lo largo de un año de tratamiento y pareció persistir a partir de entonces sin un aumento adicional.

Además, el tratamiento continuo con VPPNI en 1 año se asoció con mejoras significativas en  $\text{PaCO}_2$ , pH, bicarbonato,  $\text{FEV}_1$  y la calidad de vida relacionada con la salud (HRQL).

Los resultados del presente estudio, contrastan con los de ensayos aleatorios anteriores que demuestran que la VPPNI no mejoró la supervivencia a largo plazo (5, 6). La principal diferencia entre estos ensayos y este estudio es la técnica utilizada para aplicar la VPPNI.

Los hallazgos actuales respaldan el concepto de que la descarga de los músculos ventilatorios con dosis más altas de VPPNI (soprote de presión y tiempos de uso) puede mejorar la ventilación alveolar y, por lo tanto, reducir la hipercapnia crónica.

Este ensayo aporta, por primera vez, evidencia científica consistente de que la VPPNI dirigida a reducir significativamente la  $\text{PaCO}_2$  (disminuir la  $\text{PaCO}_2$  inicial en  $\geq 20\%$  o alcanzar  $\text{PaCO}_2 < 6,5 \text{ kPa}$  (48,1 mmHg)) mejora la supervivencia a largo plazo de pacientes con EPOC hipercápnica, crónica y estable.

Un dato adicional importante es que la calidad de vida relacionada con la salud mejoró significativamente con el tratamiento con VPPNI.

Los investigadores concluyen que después de un seguimiento de 12 meses, los resultados de este estudio proporcionan evidencia sobre la mejoras significativas en la supervivencia general, capacidad de ejercicio y calidad de vida en relación a la salud, en pacientes con EPOC hipercápnica crónica estable a los que se les añade VPPNI al tratamiento estándar dirigida a reducir la hipercapnia durante más de 1 año en comparación con el tratamiento sin VPPNI. Por lo tanto, la VPPNI a largo plazo parece tener importantes beneficios en este grupo de pacientes, pero el éxito del tratamiento podría depender de estrategias eficaces de ventilación.

## Bibliografía

1. Begin P et al. Inspiratory muscle dysfunction and chronic hypercapnia in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis.* 199 1 May;143(5 Pt 1):905-12.
2. Gea J et al. Pathophysiology of muscle dysfunction in COPD. *J Appl Physiol*(1985). 2013 May;114(9):1222-34.
3. Foucher P et al. Relative survival analysis of 252 patients with COPD receiving long-term oxygen therapy. *Chest.* 1998 Jun;113(6):1580-7.
4. Windisch W et al. Outcome of patients with stable COPD receiving controlled noninvasive positive pressure ventilation aimed at a maximal reduction of  $\text{PaCO}_2$ . *Chest.* 2005 Aug;128(2):657-62.
5. Casanova C et al. Long-term controlled trial of nocturnal nasal positive pressure ventilation in patients with severe COPD. *Chest.* 2000 Dec;118(6):1582-90.
6. Clini E et al. The Italian multicentre study on noninvasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J.* 2002;Sep;20(3):529-38.



## Comentario del experto

Este estudio es el primer ensayo clínico aleatorizado que demuestra que utilizando una ventilación de "alta intensidad", con presión inspiratoria elevada a la vez que alta frecuencia respiratoria, con el objetivo de reducir la  $\text{PCO}_2$  nocturna, mejora la supervivencia con respecto al tratamiento estándar en la EPOC estable.

Este mismo tipo de ventilación y con el mismo objetivo de conseguir disminución de la  $\text{PCO}_2$  obtuvo también mejoría de la supervivencia con respecto al control en otro estudio (1). Aparte de este denominador común, estos estudios comparten selección de pacientes con  $\text{PaCO}_2$  elevada ( $>50$  mmHg), estabilidad clínica y exclusión de pacientes obesos. Sin embargo difieren en que los pacientes del estudio de Köhnlein et al. no tenían un claro perfil agudizador como en el estudio de Murphy et al. (1). Este es un aspecto interesante y denota que esta forma de ventilación de alta intensidad podría ser igualmente beneficiosa para ambos fenotipos de EPOC, agudizador y no agudizador. En ambos estudios, pero principalmente en el de Murphy et al. (1), la población finalmente aleatorizada fue pequeña en relación a los pacientes potencialmente elegibles, de forma que este tipo de intervención parece reservada a una subpoblación pequeña dentro del escenario de la EPOC.

A diferencia de estos estudios comentados, otro ensayo clínico aleatorizado publicado por Struik et al. (2) falló en demostrar mejoría en la supervivencia en pacientes seleccionados después de una agudización muy reciente en la que se usó VNI. Este tratamiento se

volvió a instaurar en al menos 48 h después de dejar la VNI para el tratamiento de la situación aguda. La población de EPOC incluida en este último estudio parece ser más parecida a la del estudio de Murphy et al. (1). Aunque la principal diferencia del estudio de Struik et al. con los dos estudios anteriores [Köhnlein et al. y Murphy et al. (1)], es que en el estudio de Struik et al. no se usó ventilación de alta intensidad. También son diferencias que en los estudios de Köhnlein et al. y Murphy et al. se incluyeron pacientes con un criterio de  $\text{PaCO}_2$  basal más exigente y se excluyeron obesos.

En definitiva, según los datos disponibles, un subgrupo pequeño de pacientes con EPOC estables, con perfil agudizador o no, podrían ser candidatos a tratamiento con VNI a largo plazo siempre y cuando sean pacientes con elevada  $\text{PaCO}_2$  ( $>50$  mmHg), no obesos y sometidos a una ventilación de alta intensidad.

## Bibliografía

1. Murphy PB, Rehal S, Arbane G, Bourke S, Calverley PMA, Crook AM, Dowson L, Duffy N, Gibson GJ, Hughes PD, Hurst JR, Lewis KE, Mukherjee R, Nickol A, Oscroft N, Patout M, Pepperell J, Smith I, Stradling JR, Wedzicha JA, Polkey MI, Elliott MW, Hart N. Effect of Home Noninvasive Ventilation With Oxygen Therapy vs Oxygen Therapy Alone on Hospital Readmission or Death After an Acute COPD Exacerbation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017 Jun 6;317(21):2177-2186.
2. Struik FM, Sprooten RT, Kerstjens HA, Bladder G, Zijnen M, Asin J, Cobben NA, Vonk JM, Wijkstra PJ. Nocturnal non-invasive ventilation in COPD patients with prolonged hypercapnia after ventilatory support for acute respiratory failure: a randomised, controlled, parallel-group study. *Thorax*. 2014 Sep;69(9):826-34.



## Resumen del artículo

### Eficacia de las diferentes alternativas de tratamiento para el síndrome de hipoventilación de la obesidad. Estudio de Pickwick

Am J Respir Crit Care Med. 2015 Jul 1;192(1):86-95.

Masa JF, Corral J, Alonso ML, Ordax E, Troncoso MF, Gonzalez M, Lopez-Martínez S, Marin JM, Marti S, Díaz-Cambriles T, Chiner E, Aizpuru F, Egea C. Grupo Español del Sueño

El síndrome de hipoventilación de la obesidad (SHO) se caracteriza por obesidad e insuficiencia respiratoria con hipercápnia crónica no secundaria a otras causas como las enfermedades neuromusculares, metabólicas, pulmonares o de la pared torácica (1). La hipoventilación nocturna puede ser el único trastorno respiratorio del sueño, aunque la mayoría de los pacientes (90%) también padecen de apnea obstructiva del sueño (SAOS) (2).

La ventilación no invasiva (VNI) consiste en la aplicación de ventilación intermitente de presión positiva, normalmente con presión positiva de dos niveles, con mascarillas nasales o completas. A pesar del uso extensivo del tratamiento nocturno con VNI en el SHO, las pruebas de eficacia son limitadas. Varias series de casos (3-5) y un ensayo aleatorio en 37 pacientes con hipercapnia leve (6) han revelado mejoras en los síntomas clínicos, PaCO<sub>2</sub> y sobre los trastornos del sueño con el tratamiento con VNI.

El síndrome de hipoventilación de la obesidad (SHO) es una entidad en crecimiento debido a la actual epidemia de obesidad. A pesar del uso extensivo de la ventilación no invasiva (VNI) y de la presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP) para el tratamiento de la SHO, su eficacia comparativa y su eficacia frente a un grupo control no ha sido totalmente establecida.

Se realizó un gran estudio multicéntrico (16 hospitales españoles con experiencia en VNI y CPAP), controlado, randomizado de grupos paralelos abiertos, para determinar la eficacia de la VMNI (Ventilación Mecánica no Invasiva) en comparación con la CPAP y la modificación del estilo de vida en el grupo control.

La modificación del estilo de vida en el grupo control consistió en hábitos higiénico-dietéticos saludables. Se añadió terapia de oxígeno si la PaO<sub>2</sub> diurno era inferior a 55 mmHg, con el flujo necesario para mantener la saturación de oxígeno arterial de vigilia entre el 88% y el 92% o PaO<sub>2</sub> mayor o igual a 55 mm Hg durante, al menos, 17 h/d. En el grupo CPAP, además de la modificación de estilo de vida y oxígeno (si fuera necesario), los pacientes recibieron CPAP durante el período de sueño. Y por último, en el grupo VNI los pacientes recibieron VNI durante el sueño, además de la

modificación de estilo de vida y oxígeno (si fuera necesario). Se realizó 2 meses de seguimiento usando la PaCO<sub>2</sub> diurna como medida primaria de los resultados.

Este es el único estudio, hasta la fecha de esta publicación, en el que se comparan tres tratamientos alternativos para el SHO. Por otro lado, el tamaño de la muestra (total 221 pacientes randomizados) es más alto que cualquier estudio prospectivo y 6 veces más que el de otros estudios aleatorios que comparan VNI y CPAP o VNI y control.

Según los resultados:

- En comparación con el grupo control, la PaCO<sub>2</sub> mejora en el grupo del VNI pero no en el grupo de CPAP.
- El bicarbonato mejoró tanto en los tratamientos con VNI y CPAP, aunque en este último grupo se perdió la significancia estadística en los análisis ajustados.
- La mejoría de la PaCO<sub>2</sub> con CPAP dependía del cumplimiento del tratamiento.
- La oxigenación nocturna y calidad del sueño mejoraron significativamente con CPAP y VNI en relación al grupo control, aunque no se observaron diferencias entre los dos tratamientos.

En este estudio, incluso el grupo de control mostró mejoras significativas en PaCO<sub>2</sub> (3,2 mmHg), aunque el cambio fue ligeramente inferior al obtenido en el grupo de CPAP (3,7 mmHg). Sin embargo, el bicarbonato mejoró significativamente en el grupo de CPAP y no en el grupo control.

En resumen, los tratamientos de VNI y CPAP fueron más efectivos que la modificación del estilo de vida con respecto a las mejoras de los síntomas clínicos y los parámetros polisomnográficos, aunque la VNI mostró mejoras funcionales respiratorias ligeramente mayores que la CPAP. Sin embargo, se precisan realizar estudios comparativos a largo plazo para demostrar si la VNI es más beneficiosa que la CPAP con respecto a las variables a largo plazo, como la duración de la hospitalización, los eventos cardiovasculares y la mortalidad.

## Bibliografía

1. Mokhlesi B et al. Assessment and management of patients with obesity hypoventilation syndrome. *Proc Am Thorac Soc* 2008 Feb 15;5(2):218-2
2. Kessler R et al. The obesity-hypoventilation syndrome revisited: a prospective study of 34 consecutive cases. *Chest* 2001 Aug;120(2):369-76.
3. Masa JF et al. The obesity hypoventilation syndrome can be treated with noninvasive mechanical ventilation. *Chest*. 2001 Apr;119(4):1102-7.
4. Masa JF et al. Noninvasive positive pressure ventilation and not oxygen may prevent overt ventilatory failure in patients with chest wall diseases. *Chest*. 1997 Jul;112(1):207-13.
5. Janssens JP et al. Changing patterns in long-term noninvasive ventilation: a 7-year prospective study in the Geneva Lake area. *Chest* 2003 Jan;123(1):67-79.
6. Borel JC et al. Noninvasive ventilation in mild obesity hypoventilation syndrome: a randomized controlled trial. *Chest* 2012 Mar;141(3):692-702.





## Comentario del experto

La VNI y la CPAP se vienen usando desde hace una década y varias décadas, respectivamente, en el tratamiento del síndrome de hipoventilación obesidad (SHO). Este artículo forma parte del proyecto *Pickwick* que consiste en dos ensayos clínicos aleatorizados en paralelo cuyos resultados están cambiando el conocimiento que se tenía hasta ahora sobre el tratamiento de este síndrome.

Antes de que se publicara este artículo existían dos ensayos clínicos aleatorizados, que a diferencia del estudio de Masa et al., comparaban VNI frente a CPAP o VNI frente a control. El presente artículo analiza estas comparaciones y además CPAP frente a control con una muestra 6 veces mayor. También a diferencia de los demás ensayos clínicos, el de Masa et al. muestra alguna ventaja de la VNI sobre la CPAP en cuanto a mejoría de variables respiratorias como la  $\text{PaCO}_2$ , bicarbonato,  $\text{FEV}_1$  y test de la marcha que podrían presagiar un mayor beneficio en variables a largo plazo como uso de recursos sanitarios, mortalidad, o incidencia de eventos cardiovasculares.

Este estudio de Masa et al. incluyó, a diferencia de los otros dos ensayos clínicos mencionados, a pacientes con apneas de sueño (SAOS) grave. Este grupo de pacientes suele tener mayor grado de obesidad y de insuficiencia respiratoria lo que quizás pueda influir en la mejoría respiratoria comentada con VNI sobre el grupo control. En otro artículo del mismo proyecto que incluyó pacientes con SHO sin apneas de sueño grave, se observó mejoría en  $\text{PaCO}_2$

y bicarbonato con respecto al control, pero no en el  $\text{FEV}_1$  o test de la marcha (3). Si bien en este último la muestra es inferior como posible explicación alternativa.

Aunque estos artículos publicados acerca de la eficacia de la VNI y CPAP muestran con contundencia el beneficio clínico y funcional de ambos tratamientos, la parte más importante del proyecto *Pickwick* son los resultados a largo plazo que determinarán si debemos usar VNI o CPAP en los pacientes con SHO con SAOS grave y si la VNI con respecto al control disminuye el uso de recursos sanitarios, la mortalidad o la incidencia de eventos cardiovasculares en los pacientes sin SAOS grave.

## Bibliografía

1. Borel JC, Tamisier R, Gonzalez-Bermejo J, Baguet JP, Monneret D, Arnol N, Roux-Lombard P, Wuyam B, Levy P, Pepin JL. Noninvasive ventilation in mild obesity hypoventilation syndrome: a randomized controlled trial. *Chest* 2012;141:692-702.
2. Piper AJ, Wang D, Yee BJ, Barnes DJ, Grunstein RR. Randomised trial of CPAP vs bilevel support in the treatment of obesity hypoventilation syndrome without severe nocturnal desaturation. *Thorax* 2008;63:395-401.
3. Masa JF, Corral J, Caballero C, Barrot E, Terán-Santos J, Alonso-Álvarez ML, Gomez-García T, González M, López-Martín S, De Lucas P, Marín JM, Martí S, Díaz-Cambriles T, Chiner E, Egea C, Miranda E, Makhlesi B; Spanish Sleep Network, García-Ledesma E, Sánchez-Quiroga MÁ, Ordax E, González-Mangado N, Troncoso MF, Martínez-Martínez MÁ, Cantalejo O, Ojeda E, Carrizo SJ, Gallego B, Pallero M, Ramón MA, Díaz-de-Atauri J, Muñoz-Méndez J, Senent C, Sancho-Chust JN, Ribas-Solís FJ, Romero A, Benítez JM, Sánchez-Gómez J, Golpe R, Santiago-Recuerda A, Gomez S, Bengoa M. Non-invasive ventilation in obesity hypoventilation syndrome without severe obstructive sleep apnoea. *Thorax*. 2016 Oct;71(10):899-906.





## Bibliografía complementaria de alto impacto científico

1. Aboussouan LS et al. Effect of noninvasive positive-pressure ventilation on survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Intern Med.* 1997 Sep 15;127(6):450-3.
2. Ambrosino N et al. Non-invasive mechanical ventilation in acute respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease: correlates for success. *Thorax.* 1995 Jul;50(7):755-7
3. **Bourke SC et al. Effects of non-invasive ventilation on survival and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2006 Feb;5(2):140-7.**
4. British Thoracic Society Standards of Care Committee. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. *Thorax.* 2002 Mar;57(3):192-211.
5. Ferrer M et al. Noninvasive ventilation during persistent weaning failure: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003 Jul 1;168(1):70-6.
6. **Köhnlein T et al. Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, multicentre, randomised, controlled clinical trial. *Lancet Respir Med.* 2014 Sep;2(9):698-705.**
7. Lightowler JV et al. Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2003 Jan 25;326(7382):185.
8. **Masa JF et al. Efficacy of Different Treatment Alternatives for Obesity Hypoventilation Syndrome. Pickwick Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015 Jul 1;192(1):86-95.**
9. Masip J et al. Non-invasive pressure support ventilation versus conventional oxygen therapy in acute cardiogenic pulmonary oedema: a randomised trial. *Lancet.* 2000 Dec 23-30;356(9248):2126-32.
10. McEvoy RD et al. Nocturnal non-invasive nasal ventilation in stable hypercapnic COPD: a randomised controlled trial. *Thorax.* 2009 Jul;64(7):561-6.
11. Meduri GU et al. Noninvasive face mask ventilation in patients with acute respiratory failure. *Chest.* 1989 Apr;95(4):865-70.
12. Nava S et al. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. *Lancet.* 2009 Jul 18;374(9685):250-9.
13. Nava S et al. Noninvasive mechanical ventilation in the weaning of patients with respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 1998 May 1;128(9):721-8.
14. Navalesi P et al. Physiologic evaluation of noninvasive mechanical ventilation delivered with three types of masks in patients with chronic hypercapnic respiratory failure. *Crit Care Med.* 2000 Jun;28(6):1785-90.
15. Peter JV et al. Effect of non-invasive positive pressure ventilation (NIPPV) on mortality in patients with acute cardiogenic pulmonary oedema: a meta-analysis. *Lancet.* 2006 Apr 8;367(9517):1155-63.
16. **Plant PK et al. Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2000 Jun 3;355(9219):1931-5.**
17. Simonds AK et al. Outcome of domiciliary nasal intermittent positive pressure ventilation in restrictive and obstructive disorders. *Thorax.* 1995 Jun;50(6):604-9.
18. Sin DD et al. Contemporary management of chronic obstructive pulmonary disease: scientific review. *JAMA.* 2003 Nov 5;290(17):2301-12.
19. Ward S et al. Randomised controlled trial of non-invasive ventilation (NIV) for nocturnal hypoventilation in neuromuscular and chest wall disease patients with daytime normocapnia. *Thorax.* 2005 Dec;60(12):1019-24.
20. **Weng CL et al. Meta-analysis: Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *Ann Intern Med.* 2010 May 4;152(9):590-600**

\* en negrita destacadas las publicaciones comentadas previamente





Con el patrocinio de

