

NOVEDADES EN TABAQUISMO

Dr. Carlos Izquierdo Clemente

Médico Atención Primaria

Miembro de APTA Asociación para la prevención del tabaquismo en Aragón

NOVEDADES MÉDICAS

La guía española para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) – Guía Española de la EPOC (**GesEPOC**). Versión **2017**, dedica un epígrafe a la prevención de la EPOC. Tratamiento del tabaquismo. ¿Cómo se debe tratar el tabaquismo en la EPOC?, en las páginas 21 a 23, y señala:

- **El tratamiento del tabaquismo es la intervención terapéutica más eficaz y coste-efectiva en la EPOC.** La presencia de tabaquismo activo en pacientes EPOC va asociada a un mayor coste social y sanitario comparado con la población exfumadora.

- El tratamiento del tabaquismo debe estar integrado en los protocolos asistenciales del manejo de la EPOC.

- Los sanitarios que intervengan sobre los pacientes EPOC fumadores, deben contar con una formación que les permita una actuación adecuada. El seguimiento del tratamiento debería realizarse de forma específica según protocolos de intervención intensiva o en consultas o unidades de tabaquismo.

Los pacientes fumadores con EPOC presentan aspectos diferenciales, como en su forma de inhalación del humo, que suele ser más profunda, por tanto con mediciones más elevadas de CO (monóxido de carbono) obtenida en sus cooximetrías, lo cual traduce su mayor dependencia nicotínica. Además un grupo alto de pacientes con tabaquismo presentarán una bajo grado de autoeficacia.

El tratamiento del tabaquismo en fumadores EPOC, debe asociar la intervención conductual y el tratamiento farmacológico con TSN (Tratamiento sustitutivo de nicotina) y con vareniclina. El tratamiento con bupropion no ha demostrado buenos resultados.

- TSN. Deben asociarse una forma de liberación retardada, parches, con una forma de liberación rápida, chicles, comprimidos o spray.

- **VARENICLINA.** Los últimos resultados parecen indicar que deberíamos considerar a vareniclina como tratamiento de primera elección para los pacientes EPOC fumadores. También resulta eficaz para aquellos pacientes que no pueden o no desean cesar bruscamente, y solicitan reducción gradual. Así mismo para prevenir recaídas con terapia prolongada y cuando se asocia comorbilidad psiquiátrica, pero esto lo trataremos más adelante.

Los pacientes ingresados por una exacerbación de EPOC fuman en un 25% de casos, el ingreso hospitalario es una situación idónea para intervenir. Para obtener resultados eficaces esta intervención debe ser intensa, proporcionando tratamiento farmacológico durante el ingreso y continuando las revisiones y la terapia tras el alta.

Datos del estudio **EAGLES** (Evaluating Adverse Events in a Global Smoking Cessation Study) publicados en 2016 por The Lancet. En este estudio han participado 8.144 adultos fumadores y ha sido diseñado para comparar la seguridad neuropsiquiátrica de vareniclina y bupropion en comparación con placebo y los parches de nicotina, independientemente de si existían antecedentes psiquiátricos o no en la historia clínica de los pacientes. Aproximadamente la mitad de los participantes en el estudio tenían antecedentes psiquiátricos, superados o en remisión, y/o actuales y clínicamente estables. El diagnóstico de antecedente psiquiátrico incluía principalmente depresión, trastorno bipolar, ansiedad y trastornos psicóticos.

Los autores han concluido que el estudio, según su objetivo primario, no muestra un incremento significativo en la incidencia de eventos neuropsiquiátricos graves con el tratamiento con vareniclina o bupropion en comparación con placebo o los parches de nicotina.

El estudio EAGLES también ha contado con un objetivo de eficacia para determinar las tasas de abstinencia en pacientes tratados con vareniclina o bupropion frente a placebo, durante las

cuatro últimas semanas de un total de 12 de tratamiento. La abstinencia continuada también se evaluó versus los parches de nicotina. Además, la abstinencia a largo plazo a partir de la semana 12 de seguimiento del tratamiento fue evaluada para todas las opciones farmacológicas (Semana 9 a 24). Los resultados muestran que los pacientes con y sin antecedentes psiquiátricos tratados con vareniclina presentaron tasas significativamente más altas de cesación tabáquica que los participantes tratados con bupropion o parches de nicotina, durante ambos periodos de tiempo. Los pacientes tratados con cada uno de los medicamentos, mostraron tasas de abstinencia más altas que aquellos tratados con placebo.

Según el investigador principal del estudio, Robert M. Anthenelli, director médico, profesor de Psiquiatría en la Universidad de California (San Diego) “las guías de práctica clínica recomiendan que la manera más efectiva para la cesación tabáquica es la prescripción de un tratamiento junto con el seguimiento y consejo por parte del profesional sanitario”. Y añade “sin embargo, los recursos para dejar de fumar a menudo se infrautilizan, en parte por la infravaloración de la eficacia y seguridad de las medicinas disponibles para la cesación tabáquica”.

Como conclusión 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 bupropion. Hoy más que nunca sabemos que los medicamentos para dejar de fumar son eficaces y seguros.

TOXICIDAD DEL HUMO DE TABACO

El término “humo de primera mano” hace referencia a aquel que es inhalado y pasa por los pulmones del sujeto que fuma, mientras que el “humo de segunda mano” es una mezcla del humo exhalado y otras sustancias que se liberan del extremo incandescente del cigarrillo y entran en la atmósfera pudiendo ser inhalados por otras personas; por su parte el **humo de tercera mano**, es la contaminación en las superficies de los objetos, la cual permanece aún después de que el humo de segunda mano se ha disipado.

Un importante estudio publicado por la revista científica Plos One, llevado a cabo por la

Universidad de California, indicaba que en ratones, existe una vinculación entre el humo de tercera mano y la resistencia a la insulina, precursora de la diabetes tipo 2. Ya con anterioridad también se había demostrado que daña el hígado y los pulmones de estos animales, así mismo se empiezan a tener pruebas sobre su asociación con cuadros de hiperactividad. Si se confirma en los seres humanos este estudio podría impactar de manera importante en como consideramos la exposición a toxinas ambientales del tabaco.

La nicotina puede reaccionar con el ozono y el ácido nitroso del aire creando aerosoles orgánicos ultrafinos y compuestos carcinogénicos.

Para Martins-Green coautora del trabajo, los niños y los ancianos son especialmente vulnerables al humo de tercera mano y su impacto en la salud, pues los bebés suelen gatear por las alfombras y tocar objetos expuestos al humo exhalado, y los ancianos son más susceptibles a las enfermedades. Una parte del problema con este tipo de residuo es que no podemos verlo y es muy difícil de cuantificar y de eliminar. Por ello la experta considera importante que haya cambios en la política pública sobre el control de la exposición de los no fumadores, especialmente los bebés, niños y ancianos.



La investigación del Laboratorio de Berkeley sobre daño en el DNA por el humo del tabaco en residuos, estaba entre las pruebas citadas por los legisladores de California cuando aprobaron una ley que prohibían en 2014 fumar en los hogares usados como centros de cuidado de día.

Tabaquismo de cuarta mano

Pese a las campañas antitabaco existentes a nivel mundial, las cifras de fumadores no dejan de aumentar. Si en 1990 nos situábamos por encima de los 5 trillones de cigarrillos consumidos anualmente en el mundo, desde el año 2000 los valores se acercan paulatinamente a los 6 trillones, siendo China el mayor consumidor, seguido de la Unión Europea. De estos 6 trillones de cigarrillos, 4,5 son arrojados al medio ambiente con una gravísima repercusión en las calles, parques, ríos, bosques, y en el mar. Así, los restos de cigarrillos constituyen la primera fuente de basura mundial, por delante de los envases de alimentos, botellas y bolsas de plástico. Ésta es una de las principales conclusiones del artículo de revisión “Contaminación ambiental por colillas de tabaco. El tabaco de cuarta mano”, presentado por el Dr. José Ignacio de Granda-Orive, neumólogo y coordinador del área de tabaquismo de SEPAR (Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica), con motivo del Día Mundial de Medio Ambiente. Contrariamente a lo que parece, el plástico no encabeza el ranking de residuos vertidos al Medio Ambiente.

En 2016, casi 800.000 voluntarios de un centenar de países (incluido España), reclutados por la ONG Ocean Conservancy, peinaron más de 40.000 km de costa y recogieron más de 8 millones de kg de basura en las playas. En su informe indican que, como venía sucediendo en los últimos 32 años, del total de desperdicios recogidos, fueron las colillas las que ocuparon el primer puesto (más de 2.1 millones), más del doble que las botellas de plástico (más de 1 millón), los envases de alimentos (cerca de 900.000) y los tapones de botellas de plástico (860.000). A nivel español, las diferencias son todavía mayores, ya que por cada trozo de poliestireno expandido se encontraron 6 boquillas de cigarrillo, o 18 colillas por cada botella de plástico. Durante esas 3 décadas de operaciones de limpieza en todo el mundo, los voluntarios hallaron más de 64 millones de restos de cigarrillos. Diferentes estimaciones

cifran en un 30% el porcentaje de colillas respecto al total de residuos que se recogen a nivel mundial. En España no existen datos de la cantidad de colillas que se tiran al Medio Ambiente, pero, extrapolando lo que ocurre en otros países como Australia o Gran Bretaña, prácticamente el 60% de ellas son arrojadas al suelo.

En los últimos 50 años, prácticamente el 100% de los cigarrillos que se venden llevan un filtro de acetato de celulosa. Según explica el Dr. De Granda-Orive, “este componente es fotodegradable, pero no biodegradable, y aunque los rayos ultravioleta provenientes del sol pueden eventualmente romper el filtro en pequeñas piezas en condiciones ideales del medio ambiente, el material fuente nunca desaparece, esencialmente se diluye en el agua y en el suelo”. De media, las colillas pierden un 37,8% de su masa inicial tras dos años de degradación, y se estima que pueden tardar en descomponerse totalmente entre 8 y 12 años.

Ahora bien, el problema fundamental radica en la toxicidad que acumulan. El filtro de las colillas está diseñado para acumular los componentes del tabaco, incluidos las sustancias químicas más nocivas que son liberadas en contacto con el agua. Pesticidas (presentes en el filtro con potencial efecto tóxico sobre el medio pudiéndose bio-acumular en la cadena alimentaria humana), etil-fenol (utilizado como saborizante, se acumula en el filtro y presenta potencialidad letal), nicotina (tóxica para animales y humanos), mentol (utilizado como aditivo), dietilenglicol (utilizado como humectante), varios metales (Al, Ba, Cd, Cr, Cu, Fe, Mn, Ni, Pb, Sr, Ti, y Zn), alquitrán y carcinógenos.

No existe evidencia en el momento actual de que la industria tabaquera haya conseguido filtros biodegradables, pero, en cambio, otras empresas sí han desarrollado filtros de cigarrillos más rápidamente degradables. Ante las escasas tentativas de los fabricantes de cigarrillos para paliar el efecto real de la basura procedente del tabaco, los interesados en el control del tabaquismo deberían explorar alianzas con los grupos pro-medioambiente y proponer de forma conjunta medidas contra este desastre ecológico. La respuesta de diferentes estados en los últimos años ha consistido en prohibir fumar en espacios públicos, lo que ha sido recibido inicialmente

como una buena medida, aunque insuficiente. Las denuncias a las tabaquerías se han centrado en los efectos sobre la salud de los consumidores, pero no en el daño que producen las colillas en el medio ambiente. Para el Dr. De Granda-Orive, “precisamos de una legislación adecuada para poder actuar sobre esta basura que podríamos denominar ya el tabaco de cuarta mano”. Algunas medidas que se han sugerido en momentos puntuales para reducir el impacto de los restos de cigarrillos en el medio ambiente pasan por colocar etiquetas en las cajetillas de los cigarrillos que indiquen a los consumidores la necesidad de no arrojar las colillas al suelo; establecer un depósito o hacer a las colillas retornables, como se ha hecho con los cascos de vidrio de las botellas de bebidas, latas, etc. (campañas en este sentido ya han sido implementadas en varios lugares del mundo como Vancouver, Nashville y Nueva Orleans, etc.); añadir una tasa de basura al consumo de cigarrillo, empleando dicho dinero en recoger sus residuos; incrementar las multas por echar colillas al suelo de las ciudades, playas, etc.; o, por último, implementar campañas informativas y de sensibilización que aumentaran la educación y la responsabilidad de los consumidores en cuanto a depositar las colillas de forma apropiada.

NOVEDADES LEGISLATIVAS

El viernes 9 de junio de 2017 el Consejo de Ministros aprobó un Real Decreto por el que se regulan determinados aspectos relativos a la fabricación, presentación y comercialización de los productos del tabaco y los productos relacionados. Además, el Consejo de Ministros ha recibido un informe de la ministra de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad sobre el Anteproyecto de Ley por el que se modifica la Ley de medidas sanitarias frente al tabaquismo y reguladora de la venta, el suministro, el consumo y la publicidad de productos de tabaco, del 26 de diciembre de 2005.

Ambos textos se aprueban para culminar la trasposición de la normativa europea de tabaco, una Directiva comunitaria del 3 de abril de 2014, y tienen el principal objetivo de avanzar en la protección de la salud de los fumadores de tabaco y productos relacionados e, indirectamente, de los fumadores pasivos.

Cigarrillo electrónico

En lo que se refiere al cigarrillo electrónico, el objetivo de regular este tipo de productos es el de proteger la salud de los ciudadanos y evitar posibles efectos perjudiciales, habida cuenta de que en la actualidad, y según ha manifestado la Organización Mundial de la Salud, no se pueden excluir los riesgos para la salud de la exposición al vapor de estos productos. Estos son los principales aspectos que regula el Real Decreto:

Los cigarrillos electrónicos y los envases de recarga tendrán que llevar advertencias sanitarias, que tendrán que ocupar un 30 por 100 de la cara exterior del envasado, y seguridad a prueba de niños.

Se permitirá que los líquidos contengan, como máximo, 20 mg/ml de nicotina; los cartuchos desechables o los depósitos recargables podrán ser, como máximo, de 2 ml, y los envases de líquido para la recarga no podrán contener un volumen superior a 10 ml.

Se establece un sistema de notificación de efectos adversos. En caso de notificación de riesgo para la salud justificada en, al menos, tres Estados miembros, la Comisión Europea podría prohibir el producto en el resto. Además, la Comisión tendrá que informar de su riesgo potencial para la salud en los dos años sucesivos a la entrada en vigor de la Directiva.

Hierbas para fumar

El mismo objetivo se persigue regulando por primera vez las hierbas para fumar. La generalización del uso de este tipo de productos entre los jóvenes, sin ser conscientes de que constituyen una puerta de inicio al tabaquismo, genera una gran preocupación a nivel sanitario.

Por ello se ha hecho necesaria a nivel europeo una regulación básica, referente a ingredientes y, sobre todo, a las advertencias sanitarias que han de ir en el etiquetado, que también tendrán que ocupar un 30 por 100 de la cara exterior del envasado, alertando de los efectos nocivos sobre la salud, que es la que recoge la normativa europea en este Real Decreto.

Ingredientes y aditivos

Otra de las novedades que se introducen con este Real Decreto es la prohibición de comercialización de los productos del tabaco con aro-

mas característicos, vitaminas, cafeína, taurina y otros aditivos asociados con energía y vitalidad, colorantes, aditivos que faciliten la ingesta o la inhalación de nicotina, y aditivos que tengan propiedades tóxicas, carcinogénicas o mutagénicas.

Se mantienen los niveles máximos de emisión de alquitrán en diez miligramos por cigarrillo, de nicotina en un miligramo por cigarrillo y de monóxido de carbono en diez miligramos por cigarrillo, así como las referencias a los métodos analíticos.

Los fabricantes e importadores de productos del tabaco deberán comunicar la lista de ingredientes, que elaborará cada fabricante por marcas y tipos individuales, incluyendo todos los ingredientes, los niveles de emisiones y cuando esté disponible, la información sobre otras emisiones y sus niveles.

Advertencias sanitarias

En relación a las advertencias sanitarias, la mayoría de los fabricantes ya han adoptado en España la forma de etiquetado que contempla el Real Decreto y que armoniza las advertencias en toda la Unión Europea, que ahora pasan a ser de obligado cumplimiento: advertencias combinadas (textos e imágenes) en las caras anterior y posterior con una superficie del 65 por 100 para los cigarrillos y bolsas de picaduras, y textos en los laterales ocupando una superficie del 50 por 100. La marca debe aparecer en la parte inferior del paquete.

Las leyendas de texto ocuparán el 30 por 100 de la superficie de la cara más visible para otros productos con combustión que son distintos de los del tabaco de quema (cigarrillo, cigarrillos, picadura de liar y de pipa y tabaco de pipa de agua) y productos sin combustión que son en los que el producto se consume sin ser fumado (de mascar y de esnifar o rapé). Además, deben incluir información sobre el abandono del tabaquismo.

Los paquetes de menos de veinte cigarrillos y bolsas de tamaño pequeño de picadura quedarán prohibidos.

FINANCIACION

La financiación de tratamientos por comunidades autónomas (CCAA) es muy variable en

toda España, desde financiaciones completas a la población fumadora, como en Navarra, La Rioja y Ceuta, a financiaciones parciales para colectivos específicos como en Cataluña, Andalucía, Castilla la Mancha y por ejemplo en Madrid a pacientes con EPOC, dislipemia familiar, infarto de miocardio y embarazadas, en el resto de CCAA no se financia, como en nuestra comunidad. En octubre de este año la comunidad foral de Navarra presenta una medida, que podría servir de ejemplo para Aragón, y que detallo a continuación.

El Gobierno de Navarra financiará los fármacos para dejar de fumar, una medida con un coste anual previsto de 590.000 euros, que se enmarca en la potenciación de los programas de ayuda para dejar de fumar que se realizan, principalmente desde Atención Primaria. Se prevé financiar un único tratamiento por paciente y año, con una duración que varía según el medicamento de que se trate: vareniclina 12 semanas; bupropión 7-9 semanas, y parches de nicotina 12 semanas y posteriormente, a los dos años, se analizará el proyecto para sacar conclusiones.

La actuación, dirigida a los más de 123.000 personas fumadoras de Navarra (65.000 hombres y 58.000 mujeres), podría mejorar el éxito en el abandono tabáquico alcanzando una tasa de éxito al año del 14-20 % frente al 8-11 % que se alcanza con la ayuda educativa para cambios de comportamiento.

OTRAS MEDIDAS LEGISLATIVAS

La Organización Médica Colegial (OMC) ha propuesto, una vez más, que se prohíba fumar dentro de los vehículos en los que viajen niños y embarazadas, por el riesgo que supone para su salud. La OMC se suma a las alegaciones realizadas por el Comité Nacional Para la Prevención del Tabaquismo (CNPT) al anteproyecto de la ley que modificará la Ley 28/2005 de 26 de diciembre, de medidas sanitarias frente al tabaquismo y reguladora de la venta, el suministro, el consumo y la publicidad de productos de tabaco.

Esta ley, más conocida como Ley Antitabaco, no incluye la prohibición de fumar en el coche en presencia de menores y embarazadas. Sin embargo, consumir tabaco dentro de los coches en su presencia representa un agravio y una forma de maltrato hacia los menores y, en definitiva, atenta contra su salud, según la OMC.



Para ello, han solicitado que esté prohibido fumar en el interior de los vehículos privados, principalmente si hay menores o embarazadas en ellos, y que la prohibición de fumar se extienda a otros recintos. Esto incluiría los accesos a los centros docentes y formativos, las paradas de los servicios públicos y transportes, algunas zonas al aire libre y también en los campos de fútbol.

NOVEDADES DE LA INDUSTRIA TABAQUERA

Las multinacionales tabaqueras en su continuo afán de mantener sus rendimientos económicos, sin importarles el grave daño a la salud de los consumidores y del medio ambiente, han vuelto a proponer nuevas formas de consumo

Se ha introducido en España el producto IQOS (siglas de la frase "I quit ordinary smoking" o "Dejo de fumar de manera convencional"). Contienen tabaco basado en mezclas de diferentes tipos que se muelen y mezclan con glicerina vegetal y otras sustancias. Se diferencian de los cigarrillos convencionales en que no hay combustión sino que se produciría un calentamiento (Heat-Not-

Burn) por lo que no hay humo sino vapor.

Philip Morris, repite de manera constante: 'potencial'. Desde la compañía insisten en que, a día de hoy, no pueden asegurar al 100% que su producto sea menos dañino que un cigarrillo tradicional, sino que, partiendo de sus propios estudios, es "potencialmente menos dañino".

La precaución es evidente, ya que el veredicto científico y legal sobre iQOS no corresponde a Philip Morris, sino a cada uno de los países que tengan que regular su producto. Por eso la tabaquera define iQOS como un producto de riesgo reducido (PPR), una clasificación que engloba, entre otros, a los cigarrillos electrónicos.

El nuevo cigarrillo electrónico heats iQOS vendrá en cajetillas de 20 unidades con nombre de la marca Heats Marlboro. La cajetilla de 20 cigarrillos iQOS costará 4,85€ y estará sujeto a la misma regulación del tabaco y derivados. Primero salió en Japón donde lleva cerca de 2 años. Este 2017 lo han presentado en España y muy pronto en Alemania, Reino Unido, Italia, Portugal, Rusia y Holanda.

Al no haber combustión, no se producen ciertas sustancias tóxicas del tabaco como el monóxido de carbono. Sí, este tipo de productos son menos perjudiciales que el cigarrillo tradicional, pero también tienen sustancias tóxicas. No podemos decir que sea un producto ni mucho menos inocuo, es algo tóxico para la salud.

Para expertos como el Dr. Carlos Jiménez todo este discurso le parece manipulador: "No deberíamos hablar de productos más y menos tóxicos para la salud, sino de productos tóxicos para la salud. Desde el ámbito sanitario, no nos parece un producto adecuado para su uso, ya que perjudica la salud y produce enfermedades".

BIBLIOGRAFIA

1. Grupo de Trabajo de GesEPOC. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) - Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Versión 2017. Arch Bronconeumol, 53 (2017), pp. 4-64
2. Anthenelli RM, Benowitz NL, West R, St Aubin L, McRae T, Lawrence D, 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; 387: 2507-2
3. US Department of Health and Human Services A report of the Surgeon general: How Tobacco Smoke Causes Disease: Office on Smoking and Help, 2010.National Cancer Institute
<http://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/tobacco>
4. Gabinete de comunicación SEPAR. 5 de junio, Día Mundial del Medio Ambiente. Sociedad española de neumología y cirugía torácica
<http://www.separ.es/?q=node/353>
5. Real Decreto 579/2017, de 9 de junio, por el que se regulan determinados aspectos relativos a la fabricación, presentación y comercialización de los productos del tabaco y los productos relacionados. Núm. 138 Sábado 10 de junio de 2017 Sec. I. Pág. 48127
6. <http://newscenter.lbl.gov/2017/02/03/thirdhand-smoke-affects-weight-blood-cells-mice/>
7. <https://es.mylqos.com/>
Philip Morris internacional 2017

TRASPLANTE PULMONAR

Dr. Juan Antonio Domingo Morera / Dra. Ana Lucia Figueredo Cacacho

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

INTRODUCCIÓN

El trasplante pulmonar (TP) es un recurso terapéutico plenamente vigente en los países de nuestro entorno desde hace más de 30 años. En España, se iniciaron los primeros programas de TP en los años finales de los 80 y principios de los 90, y actualmente se vienen a realizar anualmente en torno a los 250 anuales en los 7 centros con programa de TP establecido.

A medida que han pasado los años y se ha incrementado el número pacientes con TP y su supervivencia, ha surgido la necesidad de atender no sólo a la evolución del injerto, sino al conjunto de comorbilidades y complicaciones extrarrespiratorias que pueden presentarse. Estos aspectos cobran especial importancia en el lugar de residencia habitual del paciente, que muchas veces es lejano al centro donde se realizó el TP y que exigen conocimientos y capacidad de respuesta por los médicos que atienden al paciente en su vida diaria.

Pretendemos en esta revisión, proporcionar un resumen actualizado de las indicaciones de TP, contraindicaciones absolutas y relativas y ofrecer una aproximación a las complicaciones, tratamientos y profilaxis que marcarán el resultado definitivo del TP.

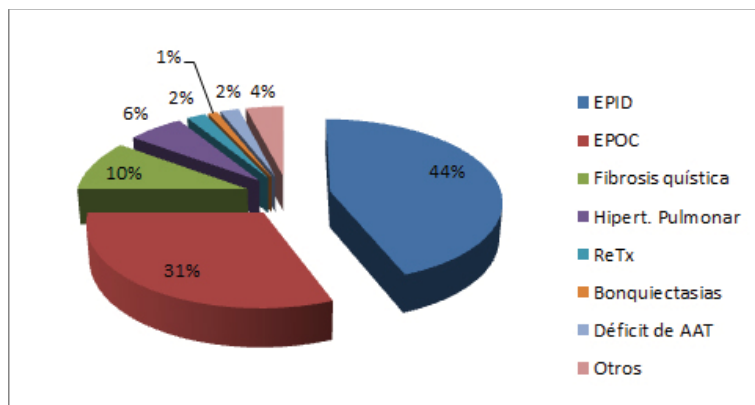


Fig. 2.

EL TRASPLANTE PULMONAR EN ESPAÑA Y EN EL MUNDO

Ya hemos señalado que son 7 los centros de España en los que existe programa de TP. En todos ellos está plenamente establecido: Valle Hebrón en Barcelona, 12 de Octubre y Puerta de Hierro en Madrid, Marqués de Valdecilla en Santander, Reina Sofía de Córdoba, La Fe de Valencia y Juan Canalejo de la Coruña. Desde que existen estos programas de TP, el número de procedimientos que se realizan no ha dejado de crecer hasta alcanzar en el pasado año 2016 la cifra de 307 (109 de ellos unipulmonares). Esto supone una tasa por millón de habitantes de 6,6 (en la UE en ese mismo año la tasa fue de 3.6 por millón de habitantes). Es destacable que desde que hay TP en España, el número de intervenciones anuales no ha dejado de crecer, de modo que el límite al número de casos lo pone el de órganos disponibles (Figura 1).

Las indicaciones por las que realiza un TP se indican en la Figura 2 (datos de la ONT). Como vemos, la EPID (44%) y la EPOC (31%) son las indicaciones más frecuentes, ocupando la fibrosis quística el tercer lugar con un 10% de las indicaciones en 2016. En el registro de la International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) referido al año 2016 estas indicaciones coinciden con las que describe la ONT en España.

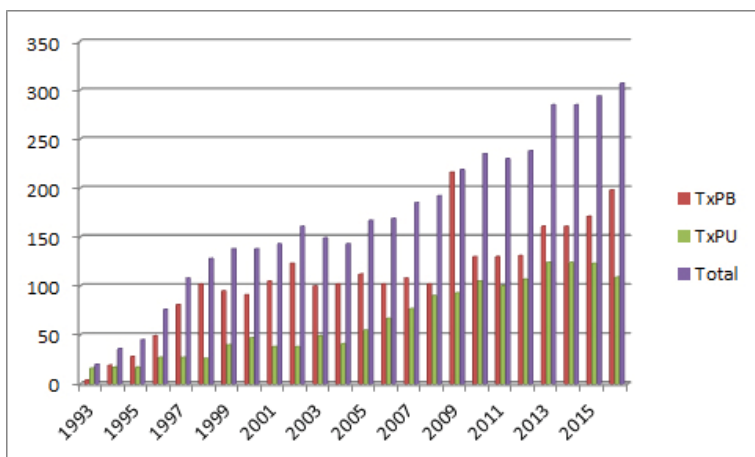


Fig. 1.

A lo largo de los años, los motivos por los que se indica un TP han variado ya que la aparición de alternativas de tratamiento para algunas enfermedades como la hipertensión arterial pulmonar han hecho que esta indicación sea menos frecuente. Cabe pensar que los progresos en otras enfermedades como la fibrosis quística o la fibrosis pulmonar idiopática puedan suponer también cambios en las indicaciones de TP.

Aunque estas cifras dibujan un panorama optimista, con un número creciente de TP realizado anualmente, existen retos de gran magnitud que siguen desafiando a la comunidad médica dedicada al TP y entre los que destacan la escasez de órganos, la dificultad para pacientes con residencia lejana a los centros de TP, la frecuencia de complicaciones tanto infecciosas como inmunológicas y las dificultades que supone la disfunción crónica del injerto que, a largo plazo acaba limitando la supervivencia de los pacientes.

INDICACIONES DE TRASPLANTE PULMONAR

En la actualidad, las recomendaciones para plantear un TP se recogen en la guía del a ISHLT publicada en 2014. Se resalta en este documento un aspecto que es de la mayor importancia: la necesidad de remitir a los pacientes posibles candidatos a TP para que sean evaluados cuando están en una situación de estabilidad clínica que permita hacer la evaluación pre-TP de forma completa,

corregir las comorbilidades que puedan dificultarlo y, por último, disponer de una ventana de tiempo suficiente para que el paciente sobreviva durante el tiempo que haya de permanecer en espera hasta el trasplante. Por otro lado, es necesario que antes de incluir a un paciente en lista de TP, se hayan agotado los medios disponibles para tratar su enfermedad, ya que, como veremos, los riesgos y la mortalidad del TP son significativos.

En general, la ISHLT recomienda que los candidatos a TP reúnan las siguientes características: 1) Probabilidad de morir mayor del 50% en dos años si no se realiza un TP. 2) Probabilidad de sobrevivir al TP más de tres meses mayor de un 80% y 3) probabilidad de vivir tras el TP más de 5 años mayor de un 80% siempre que la evolución del injerto sea satisfactoria. En otras palabras: es necesario que la enfermedad justifique el TP por su gravedad, y es necesario también que el estado general del paciente augure una buena capacidad de recuperación tras la cirugía.

Cumplidas esas condiciones genéricas, se debe descartar la presencia de circunstancias que contraindiquen el TP. Indicamos en la Tabla 1 las contraindicaciones absolutas y relativas.

No es este el lugar para detallar exhaustivamente cada una de las contraindicaciones de la Tabla 1, pero sí que hemos de destacar la necesidad de explorar concienzudamente cada posible candidato a TP ya que el éxito de la técnica de-

ABSOLUTAS	RELATIVAS
Historia reciente de cáncer (< 5 años)	Edad > 65 años
Disfunción Intratable de otro órgano principal (no susceptible de doble trasplante)	BMI 30-34.9
Inestabilidad aguda médica	Malnutrición grave o progresiva
Diátesis hemorrágica incorregible	Osteoporosis severa sintomática
Infección crónica mal controlada por gérmenes resistentes	Cirugía previa mayor con resección pulmonar
Tuberculosis activa	Ventilación mecánica o soporte extracorpóreo excepto casos muy seleccionados
Trastornos anatómicos de la caja torácica	Colonización o infección con bacterias resistentes o de gran potencial virulento
BMI > 35	Hepatitis B y C
Trastornos psicológicos o psiquiátricos mal controlados	Infección por HIV
Pobre adherencia a tratamientos previos	Colonización por B cepacia o M abscessus
Ausencia de soporte sociofamiliar	Arterioesclerosis, cardiopatía isquémica y otras comorbilidades.
Grave deterioro funcional que impida una rehabilitación adecuada	
Uso de sustancias ilícitas, alcohol o tabaco	

TABLA 1. CONTRAINDICACIONES ABSOLUTAS Y RELATIVAS DE TP

pende de la adecuada elección del paciente. Sólo un apunte en cuanto a la edad ya que, si bien se ha modificado su consideración como factor que contraindica un TP, sigue siendo cierto que se asocia la edad más avanzada del receptor a un peor resultado del TP, si bien es cierto que esto no sólo se relaciona con la edad sino con las comorbilidades que suele llevar asociadas.

Por lo que se refiere a otros factores como obesidad, mal estado físico, consumo de alcohol, tabaco u otros tóxicos, daños en otros órganos por arterioesclerosis... una vez detectados en el estudio pretrasplante, pueden ser tratados y controlados de modo que el paciente finalmente sí pueda optar al TP como alternativa para su enfermedad.

TIPOS Y TÉCNICA DEL TRASPLANTE PULMONAR

Las principales opciones en cuanto al TP se centran en la elección de un TP de uno o de ambos pulmones. La decisión en cada caso es tomada por el equipo multidisciplinar responsable de la técnica, pero como líneas generales se indica el TP bipulmonar (TBP) en casos de enfermedad séptica en la que el TP unipulmonar (TUP) fracasaría al pasar el material infectado desde el pulmón nativo al trasplantado. También se recurre al TBP en los casos de hipertensión pulmonar ya que eventuales episodios de rechazo son muy mal tolerados por estos pacientes en el caso de hacer un TUP. Sin embargo, los casos de enfisema pulmonar o de fibrosis pulmonar son aquellos en los que un TUP es más frecuentemente realizado. Uno de los aspectos del TBP es que se ha asociado con una posible mayor supervivencia, por lo que se utiliza más en pacientes más jóvenes, pero éste sigue siendo aún un motivo de debate.

Por lo que se refiere a la técnica quirúrgica, el TUP se realiza mediante toracotomía anterolateral, requiere en general menor tiempo quirúrgico y es menos probable que requiera el uso de circulación extracorpórea, lo que son ventajas en pacientes más enfermos siempre que no sean casos en los que el TBP sea imprescindible. Otra de las ventajas del TUP es que supone una ventaja al permitir operar a dos pacientes con una sola donación, lo cual es de la mayor importancia dada la limitación en el número de órganos disponibles.

De gran importancia en la cirugía es el despegamiento y hemostasia de posibles adherencias pleurales para prevenir sangrados posoperatorios. Con el mismo objetivo, se disecan y exponen cuidadosamente todas las estructuras broncovasculares del hilio para después poder llevar a cabo las correspondientes anastomosis. La presencia de adenopatías com resultado de la enfermedad de base (bronquiectasias, infección crónica, sarcoidosis...) dificulta la disección de los hilios y aumenta el riesgo de sangrado. Del mismo modo, es fundamental evitar lesiones de los nervios frénicos ya que una paresia diafragmática dificulta enormemente la recuperación de respiración espontánea tras la intervención.

De las anastomosis que se han de realizar, la más comprometida es la bronquial ya que el bronquio del pulmón injertado queda en una situación de isquemia que es fuente de posibles complicaciones, desde necrosis y dehiscencia de las suturas hasta estenosis que llegan a comprometer el resultado del TP. Para intentar prevenir esto, se ha utilizado diversas técnicas en el momento de la cirugía. La revascularización del bronquio del pulmón trasplantado se utilizó con la intención de proporcionar riego sistémico al árbol bronquial y restaurar así una situación lo más fisiológica posible en este aspecto. Este procedimiento requería que en la extracción del donante se obtuviese un parche de aorta con las arterias bronquiales para luego hacer la correspondiente unión en el receptor. El procedimiento es técnicamente muy exigente, consume tiempo que puede prolongar la isquemia del injerto hasta que recibe de nuevo perfusión una vez implantado, es un punto más de posibles sangrados y, por último, los esperados beneficios no se producían con la claridad esperada, por lo que esta técnica se abandonó. Actualmente, se hace la anastomosis bronquial respetando cuidadosamente el manguito de tejido peribronquial del receptor que rodeará a la anastomosis y que es origen desde el que le llegará perfusión al bronquio donante. Este sigue siendo uno de los puntos críticos en cuanto a la cirugía y la aparición de posibles complicaciones. En fechas recientes se ha vuelto a reavivar la polémica sobre los posibles beneficios de la revascularización bronquial.

La sutura de la arteria pulmonar se hace intrapericárdicamente y , por lo que se refiere a la sutura de las venas pulmonares, se obtiene un

parche de aurícula izquierda del donante de tal manera que no se hacen anastomosis termino-terminales de las venas por el elevado riesgo de trombosis, sino que es ese parche de aurícula el que se implanta en la aurícula izquierda del receptor.

El TBP se hace, como hemos indicado, en las enfermedades supurativas, en la hipertensión pulmonar y se suele preferir en pacientes más jóvenes. El abordaje se hace a través de una toracotomía anterolateral bilateral con esternotomía transversa (Clamshell) que permite una excelente exposición bilateral de todas las estructuras mediastínicas e hiliares bilaterales que se necesita para el implante de ambos pulmones. Se hace de modo secuencial, de manera que es como si se hiciesen dos trasplantes unipulmonares consecutivos, procediendo en primer lugar con el que presente peor situación funcional. En el TBP es necesario el apoyo con circulación extracorpórea (CEC) para poder mantener la necesaria estabilidad hemodinámica durante la intervención. De hecho, en la hipertensión pulmonar, se hace de modo rutinario ya que el clampaje del primer pulmón provocaría inevitablemente un fracaso del ventrículo derecho.

Por último, mencionamos solamente la existencia del trasplante cardiopulmonar como una opción que en la actualidad se utiliza más raramente. Su complejidad quirúrgica es mayor y las indicaciones quedan reducidas actualmente a pacientes con cardiopatía congénita no corregible e hipertensión pulmonar y para casos en los que coexista cardiopatía isquémica no revascularizable junto con otra enfermedad que indique la necesidad de TP. Es una técnica poco utilizada y en España disponen de un programa de trasplante cardiopulmonar los hospitales La Fe de Valencia y Puerta de Hierro de Madrid.

INMUNOSUPRESIÓN

La inmunosupresión (IS) es el tratamiento sobre el que descansa la posibilidad de trasplante de cualquier órgano. El sistema inmunológico del receptor reacciona frente al órgano injertado promoviendo una serie de respuestas de inmunidad celular, aunque también la inmunidad humoral tiene un relevante papel, que, en último término, provocan el deterioro funcional y la pérdida del órgano injertado a través de procesos de

rechazo. De hecho, el progreso que permitió que se iniciase la era de los trasplantes de órganos fue la aparición de la Ciclosporina A. Esta aportación tuvo lugar en los años 70 del siglo pasado y a partir de entonces se produjo el despegue del trasplante de órganos.

El esquema de IS a largo plazo se basa en el uso de tres grupos de fármacos: un anticalcineurínico, un antiproliferativo y un corticoide, pero antes de llegar a ese punto, está la fase de IS perioperatoria. En esta fase, el esfuerzo se centra en bloquear la respuesta mediada por linfocitos T y prevenir en lo posible la nefrotoxicidad de los anticalcineurínicos.

En la mayor parte de los centros, la IS de inducción se hace con anticuerpos anti receptores de IL2 (daclizumab y basiliximab) que previenen la activación y proliferación de las células T.

El otro agente de inducción utilizado es la globulina anti-timocito, que depleciona de células T al receptor. El objeto de esta IS de inducción es reducir el rechazo agudo y retrasar la aparición de complicaciones a largo plazo, de las que la principal en el síndrome de bronquiolitis obliterante (BOS) como forma de rechazo crónico. En años recientes ha aparecido un nuevo anticuerpo, alemtuzumab, que provoca una depleción profunda y más duradera de linfocitos B y T y que podría permitir el uso de una IS de mantenimiento menor y menos tóxica. Faltan estudios randomizados y prospectivos que permitan establecer con claridad si un régimen es superior a los otros.

La IS a largo plazo se inicia tras el TP y se mantiene a lo largo de toda la vida del paciente. Su importancia deriva no sólo del hecho de ser necesaria para prevenir y tratar los episodios de rechazo agudo y el rechazo crónico, sino también por ser el origen del otro grupo de complicaciones del paciente con TP: las infecciones por gérmenes oportunistas. Como ya hemos dicho antes, se basa en el uso de tres fármacos: anticalcineurínico, antiproliferativo y corticoide. El esquema inicial de tratamiento se basaba en ciclosporina A, azatioprina y corticoides. Hoy en día, se han incorporado otros fármacos que forman parte de la IS habitual como son tacrolimus, micofenolato mofetilo o los inhibidores mTOR sirolimus y everolimus. Pese a ello, el rechazo crónico sigue siendo el principal factor limitante para la supervivencia del paciente con TP y los efectos

FÁRMACO	PRINCIPALES EFECTOS SECUNDARIOS
CICLOSPORINA A	I renal, HTA, anemia, trombopenia, temblor, cefaleas, anorexia, náuseas, disf. hepática, hiperplasia gingival, hiperuricemia, hipercalcemia, hiperglucemia, hipomagnesemia, calambres, mialgia, hipertricosis
TACROLIMUS	Similar a CsA + cardiopatía isquémica, parada cardíaca, taquicardia, temblor, neuropatías periféricas, convulsión, visión borrosa, catarata, dermatitis, fotosensibilidad, mialgias
MICOFENOLATO	I renal, Leucopenia, trombocitopenia, anemia, pancitopenia, taquicardia, disnea, Agitación, confusión, depresión, ansiedad,
alteración del pensamiento, insomnio, convulsión, hipertensión,	
temblor, s. miasténico, mareos, cefalea, disgeusia, vómitos, dolor abdominal, diarrea, náuseas, hemorragia digestiva, estomatitis, ictericia, hepatitis, hiperK, hiperglucemia, hiperlipemia, hipo K, hipoMg, hipo P, anorexia, alopecia, acné, artralgias	
AZATIOPRINA	Leucopenia, trombocitopenia, anemia, náuseas vómitos,
pancreatitis, colestasis, alopecia	
EVEROLIMUS	Linfocele, hipertensión, edemas, leucopenia, trombopenia, anemia,
síndrome hemolítico urémico, dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómitos, pancreatitis, dislipemia, acné, edema angioneurótico, infiltrados pulmonares, retraso en cicatrización de heridas.	
SIROLIMUS	HTA, proteinuria, leucopenia, trombopenia, anemia,
síndrome hemolítico urémico, taquicardia, epistaxis, derrame pleural, cefalea, dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómitos, pancreatitis, dislipemia, acné, edema angioneurótico, alopecia, artralgias.	
CORTICOIDES	Retención hidrosalina, hipoK. HTA, trombocitosis, insuf cardíaca, cataratas, glaucoma, convulsiones, vértigos, cefaleas, insomnio, hiperglucemia, obesidad troncal, amenorrea, hirsutismo, osteoporosis, acné, estrías, atrofia cutánea, equimosis, petequias

Tabla 2. Fármacos inmunosupresores y sus efectos secundarios.

secundarios de los inmunosupresores, así como sus interacciones, uno de los caballos de batalla diarios en la atención que deben recibir. El nivel de IS con el que se mantiene al paciente no es constante. Debe ser modificado de acuerdo a los controles de los niveles en sangre alcanzados (en el caso de los anticalcineurínicos y de los inhibidores mTOR) y en todos los fármacos de acuerdo con sus efectos indeseables o la aparición de procesos infecciosos intercurrentes. En la Tabla 2 se indican los fármacos y sus efectos indeseables. Deben tenerse en cuenta además las numerosas interacciones farmacológicas que tienen ya que pueden dar lugar a graves problemas si se introducen otros fármacos en el tratamiento del paciente. Detectar efectos secundarios, ajustar IS cuando sea posible para minimizarlos o asociar otros tratamientos para dichos efectos indeseables, prevenir la aparición de complicaciones por interacciones mediante una buena educación al

paciente y proveerle de los informes necesarios para que no se inicien tratamientos sin tener en cuenta estos aspectos, son parte fundamental de la atención que debe recibir el paciente con un TP

COMPLICACIONES

Desde el mismo momento de la cirugía pueden aparecer complicaciones debido a la enorme complejidad del TP y de las que algunas de ellas pueden llegar a requerir un manejo de las mismas en el quirófano nuevamente.

Además de las relacionadas con la cirugía, ya en el posoperatorio inmediato pueden aparecer complicaciones propias del TP. De estas las principales son el rechazo hiperagudo y la disfunción precoz del injerto.

El rechazo hiperagudo se debe a la existen-

cia de anticuerpos antiHLA preformados en el receptor que pueden provocar una reacción inmediata de daño mediado por dichos anticuerpos en el injerto. En la actualidad se previene esta grave incidencia mediante el estudio pre-trasplante del receptor con paneles de anticuerpos anti HLA para detectar su presencia y hacer una test cruzado con el donante que permita elegir aquel órgano que no muestra reactividad cruzada con el receptor. Con esta técnica se han descrito resultados satisfactorios tanto de inmediato como a más largo plazo.

Más frecuente es la disfunción primaria del injerto. También denominada lesión por isquemia-reperfusión, daño precoz del injerto o respuesta de reimplantación, se da entre un 10 y un 25% de los casos y es similar al distress respiratorio del adulto en el sentido de que cursa con infiltrados pulmonares de origen no hemodinámico, hipoxemia refractaria y debe darse además la circunstancia de que no se identifique otra causa desencadenante. La gravedad es variable, desde una hipoxemia transitoria con escasa expresión radiológica hasta un fallo del injerto grave con necesidad de medidas intensivas de soporte vital y que acarrea elevada morbimortalidad en estas formas más graves. En el diagnóstico diferencial han de incluirse rechazo hiperagudo humoral, obstrucción de las anastomosis venosas, edema cardiogénico e infecciones oportunistas tanto de novo como relacionadas con infecciones previas del paciente. La prevención de esta complicación se centra tanto en estrategias en el donante como en el receptor. En el primer caso, es de la mayor importancia la preservación del injerto una vez extraído y el acortamiento en todo lo posible del tiempo de isquemia. Recientemente se ha introducido la técnica de reperfusión ex vivo para mejorar las condiciones del injerto y disminuir el riesgo de disfunción precoz.

Rechazo agudo:

Tradicionalmente, se entiende por rechazo agudo el rechazo celular mediado por reacción inmunológica por linfocitos T. Sin embargo, hoy en día ha ganado consideración también el rechazo humoral y que debe incluirse en el diagnóstico diferencial. Sus características son la presencia de anticuerpos anti-HLA y la demostración de lesiones histológicas características con o sin evidencia de depósitos de complemento C4 en el

injerto. Es de la mayor importancia su diagnóstico ya que el tratamiento es diferente del utilizado en el rechazo celular y va desde el uso de corticoides a la plasmaféresis o el uso de rituximab.

Volviendo al rechazo celular, ésta es una complicación frecuente, se da más en los primeros meses tras el TP y llega a verse hasta en un 50% de los casos. Aunque raramente supone una gravedad vital, los episodios de rechazo agudo se relacionan con la aparición de rechazo crónico y con incrementos en el riesgo de infecciones por la mayor inmunosupresión que se aplica como medida principal de tratamiento. La sintomatología es inespecífica: febrícula, tos, disnea... puede faltar en más de un tercio de los casos y además no permite diferenciar de posibles complicaciones infecciosas con las que, además, puede coexistir. Un simple descenso en la saturación de O₂ por pulsioximetría o la aparición de disnea deben despertar la sospecha de un posible episodio de rechazo. Lógicamente, se deben poner en marcha exploraciones para confirmar su existencia: estudios de función pulmonar, TC, analítica y fibrobroncoscopia con biopsia transbronquial si se mantiene la sospecha de rechazo para poder descartar procesos infecciosos y tratar correctamente el rechazo. Confirmado el rechazo, se han de optimizar los niveles de inmunosupresores e iniciar bolus de corticoides IV de 10-15 mg/kg/día que se irán reduciendo progresivamente. Si el rechazo se muestra resistente al tratamiento, se ha de modificar la pauta de inmunosupresores. Otra de las opciones es el tratamiento con globulina antitimocito y, más recientemente, fotoféresis.

Rechazo crónico:

Conocido como BOS por sus siglas en inglés (Bronchiolitis Obliterans Syndrome) es la principal complicación a largo plazo y limita no sólo el funcionalismo del pulmón trasplantado sino la expectativa de supervivencia del paciente. Debe señalarse también el reconocimiento como forma de rechazo crónico del denominado como disfunción restrictiva del injerto (RADS por sus siglas en inglés) y que se caracteriza por fibrosis del injerto que afecta a los campos apicales del pulmón y defecto funcional restrictivo.

Los factores de riesgo para la aparición de rechazo crónico son diversos e incluyen la existencia de disfunción primaria, los episodios de

rechazo agudo, fenómenos de autoinmunidad la infección por CMV o la existencia de reflujo gastroesofágico. La característica fundamental del rechazo como BOS es el declive de la función pulmonar expresado como obstrucción progresiva e irreversible al flujo aéreo y requiere investigación exhaustiva para descartar otras posibles causas del mismo. El tratamiento una vez más consiste en la optimización de los inmunosupresores, el cambio de régimen de los mismos introduciendo mTOR si no estaban ya en el esquema y otras terapias como la fotoféresis. En los casos de rechazo con fenotipo neutrofílico en el lavado broncoalveolar, se ha demostrado la utilidad de añadir al tratamiento azitromicina. Al final, tras reevaluar al paciente y si no se ven contraindicaciones, puede plantearse el retrasplante pulmonar, si bien los resultados son mucho más pobres que en otras indicaciones de TP.

Complicaciones de la vía aérea:

Relacionadas con las dificultades en la cicatrización de las anastomosis bronquiales por la isquemia a las que están sometidas, pueden aparecer precozmente y de forma muy grave como dehiscencias y fístulas que pueden llegar a requerir cirugía, o pueden aparecer de forma más tardada dando lugar a estenosis o a pérdida de estabilidad de la pared bronquial en forma de broncomalacia. Siempre la broncoscopia debe incluir una detallada descripción del estado de las suturas, y en los casos de estenosis y de malacia, puede ser necesario el uso de prótesis endobronquiales para repermeabilizar y estabilizar la pared bronquial. Siempre se ha de investigar la posible existencia de procesos infecciosos que afecten a la pared bronquial para tratarlos energicamente por vía sistémica y por vía inhalatoria.

Complicaciones infecciosas:

Constituyen junto con el rechazo el principal riesgo al que se enfrentan los pacientes portadores de un TP. Además, existen lazos entre la existencia de determinadas infecciones como CMV y la colonización/infección bacteriana de la vía aérea con los fenómenos de rechazo.

Las infecciones tras el TP siguen una cronología similar a la que exhiben en otros trasplantes de órganos. En el posoperatorio inmediato predominan los microorganismos relacionados con las infecciones nosocomiales asociadas a cirugía ma-

yor y cuidados intensivos. A partir del primer mes cobran protagonismo virus como CMV, VEB, Zoster, Influenza o adenovirus; hongos como pneumocystis o aspergillus, otros como Nocardia o listeria y parásitos como toxoplasma, leishmania o strongiloides. Además, siempre se deben considerar patógenos de la comunidad que pueden provocar infecciones en el paciente con TP especialmente virulentas. La profilaxis se basa en el estudio preTP para tomar todas las medidas de inmunizaciones y hacer tratamiento de la infección tuberculosa latente si es que se detecta su presencia. Postrasplante, se indica profilaxis de por vida con cotrimoxazol, se utiliza ganciclovir IV y después valganciclovir oral por un mínimo de 6 meses tras el TP para prevenir el CMV y se monitoriza la carga viral para iniciar terapia anticipada en caso de detectar replicación del virus. También se hace profilaxis con antibióticos nebulizados que cubran gérmenes existentes en el preTP (de especial importancia en fibrosis quística o en pacientes con colonizaciones). También la anfotericina liposomal nebulizada se utiliza de modo sistemático para prevenir infecciones fúngicas.

Así y todo, la infección debe sospecharse, buscarse activamente y tratarse ante síntomas como febrícula, disnea o simples desaturaciones en pulsioximetría. Se deben monitorizar los cultivos de esputo para tratar colonizaciones. Será fundamental la búsqueda activa de posibles patógenos obteniendo muestras para microbiología mediante broncoscopia y lavado broncoalveolar y el tratamiento y seguimiento concienzudo de las mismas.

Otras complicaciones

Como consecuencia de los tratamientos, especialmente los inmunosupresores, aparecen numerosas complicaciones en forma de efectos secundarios que es necesario tratar, a veces ajustando los IS y a veces con medicación específica. Por otro lado, interacciones entre medicamentos dan lugar también a numerosas complicaciones que deben ser detectadas y tratadas. Como consecuencia de la cirugía y de comorbilidades previas también hay complicaciones a tratar. En resumen: dolor, problemas nutricionales. RGE, paresia gástrica. diabetes mellitus, dislipemia, HTA, osteoporosis, miopatías y polineuropatías propias del paciente poscrítico, ansiedad y depresión, cataratas, pérdida de agudeza visual, neoplasias rela-

cionadas con la inmunosupresión u otras propias de la edad del paciente, cardiopatía isquémica... componen un catálogo de complicaciones que han de ser atendidas. Y siempre recordar e insistir en el papel fundamental de la rehabilitación del paciente con TP, no sólo en el acondicionamiento pre-TP sino en el post-TP ya que el mantenimiento de una buena funcionalidad respiratoria y general descansa de modo fundamental sobre un programa completo y continuado de rehabilitación respiratoria.

RESULTADOS GLOBALES Y FUTURO DEL TP

El resultado global del TP se evalúa en calidad de vida y en supervivencia. En las cifras del Registro Español la supervivencia no ajustada a los 3 meses, al año y a los 3 años fue del 79,9%, del 71,7% y del 60,1%, respectivamente. Si consideramos sólo a los pacientes que sobreviven al tercer mes, la supervivencia al año es del 89,7%, y del 75,2% a los 3 años. Una edad del receptor menor de 50 años se asoció también a mejor su-

pervivencia. Estas cifras son similares a las reportadas anualmente por la ISHLT y en los pacientes supervivientes la calidad de vida es satisfactoria. Sin embargo, debe hacerse hincapié una vez más en que estos resultados se deben a la cuidadosa y exigente selección del candidato a TP para que las expectativas se vean correspondidas con el resultado obtenido.

El futuro del TP es prometedor, y se plantea numerosos retos: estrategias para aumentar el número de órganos disponibles sin que ello empeore los resultados a largo plazo, técnicas de soporte extracorpóreo que permitan llegar al TP a enfermos críticos en casos seleccionados y que ayuden a mejorar el tratamiento de las complicaciones precoces posoperatorias, la mejora de las técnicas de preservación de los órganos, avances en el conocimiento de los mecanismos de rechazo que permitan abrir nuevas vías de tratamiento, el diagnóstico y control de las complicaciones infecciosas y no infecciosas.... Son numerosos los campos en los que se debe seguir progresando.

BIBLIOGRAFÍA

- Adegunsoye A, Streck ME, Garrity E et al. Comprehensive Care of the Lung Transplant Patient. CHEST 2017; 152(1):150-164
- Ehrsam JP, Benden C, Seifert B, Opitz I, Schneiter D, Weder W, et al. Lung transplantation in the elderly: influence of age, comorbidities, underlying disease, and extended criteria donor lungs. J Thorac Cardiovasc Surg. 2017; 154:2135-41
- Snell GI, Yusen RD, Weill D et al. Report of the ISHLT Working Group on Primary Lung Graft Dysfunction, part I: Definition and grading—A 2016 Consensus Group statement of the International Society for Heart and Lung Transplantation. J Heart Lung Transpl 2017; 36: 1097-1103
- The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fourth Adult Lung And Heart-Lung Transplantation Report—2017; Focus Theme: Allograft ischemic time. J Heart Lung Transpl. <http://dx.doi.org/10.1016/j.healun.2017.07.016>
- Mahajan AK, Folch E, Khandhar SJ et al. The Diagnosis and Management of airway complications following Lung Transplantation. CHEST 2017; 152(3):627-638
- Trasplante Pulmonar en España. 2016. Disponible en <http://www.ont.es/infesp/Memorias/Memoria%20Pulm%C3%B3n.pdf>
- Trasplante cardiaco en España 2016 <http://www.ont.es/infesp/Memorias/Memoria%20Coraz%C3%B3n.pdf>
- Levine DJ, Glanville AR, Aboyou C et al. Antibody-mediated rejection of the lung: A consensus report of the International Society for Heart and Lung Transplantation. J Heart Lung Transpl 2016; 35:397-406.
- Reeb J and Cypel M. Ex vivo lung perfusion. Clin Transplant 2016 DOI: 10.1111/ctr.12680
- Nathan SD. The future of lung transplantation. CHEST 2015; 147 (2): 309 - 316
- Bosanquet JP; Witt CA, Bemiss BC et al. The impact of pre-transplant allosensitization on outcomes after lung transplantation. J Heart Lung Transpl 2015;34:1415–1422.

- Verleden GM, Vos R, Vanaudenaerde B et al. Current views on chronic rejection after lung transplantation. *Transplant International* 2015. doi:10.1111/tri.12579
- Baskaran G, Tihriveedi V, Ramachandran S et al. Efficacy of extracorporeal photopheresis in clearance of antibodies to donor-specific and lung-specific antigens in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transpl* 2014; 33:950–956.
- Meyer K, Raghu G, Verleden G et al. An international ISHLT/ATS/ERS clinical practice guideline: diagnosis and management of bronchiolitis obliterans syndrome. *Eur Respir J* 2014; 44: 1479–1503
- Tong MZ, Johnston DR, Pettersson GB. Bronchial artery revascularization in lung transplantation Revival of an abandoned operation. *Curr Opin Organ Transplant* 2014; 19: 460-7.
- Sweet SC. Induction therapy in lung transplantation. *Transpl Int.* 2013; 26(7):696-703
- Guía de autocuidados del paciente trasplantado de pulmón. Ed RESPIRA. FUNDACIÓN ESPAÑOLA DEL PULMÓN - SEPAR. Barcelona 2013
- Coll E, Santos F, Usetti P et al. Registro Español de Trasplante Pulmonar: primer informe de resultados (2006-2010). *Arch Bronconeumol.* 2013;49(2):70–78
- Witt CA, Meyers BF, Hachem RR. Pulmonary infections following lung transplantation. *Thorac Surg Clin.* 2012 Aug;22(3):403-12
- Lease ED, Zaas DW. Update on infectious complications following lung transplantation. *Curr Opin Pulm Med.* 2011 May;17(3):206-9
- MartinuT, Pavlisko EN, Chen DF et al. Acute allograft rejection. Cellular and humoral processes. *Clin Chest Med* 2011; 32: 295–310
- Knoop C and Steene M. Chronic allograft dysfunction. *Clin Chest Med* 2011;32: 311–326
- Morales P, Román A y Usetti P. Manual SEPAR de procedimientos. Seguimiento del paciente trasplantado pulmonar en su lugar de residencia. Ed Respira. Barcelona 2010.
- Meloni F and Strueber M. Early postoperative care. *Eur Respir Mon*, 2009, 45, 131–146
- Borro JM, De la Torre M, Miguelez C, et al. Comparative study of basiliximab treatment in lung transplantation. *Transplant Proc* 2005;37:3996-8.
- H. Treede, H. Reichenspurner, W. Weder. Operative techniques. *Eur Respir Mon*, 2003, 26, 98–104.
- Garrity ER, Villanueva J, Borhade SM, et al. Low rate of acute lung allograft rejection after the use of daclizumab, an interleukin 2 receptor antibody. *Transplantation* 2001;71:773-7.
- Daly RC, McGregor CGA. Routine immediate direct bronchial artery revascularisation for single lung transplantation. *Ann Thorac Surg* 1994; 57: 446.

LA ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL Y EL REUMATOLOGO

Dr. Juan Carlos Cobeta García

Unidad de Reumatología. Hospital Ernest Lluch. Calatayud

INTRODUCCIÓN

Las manifestaciones pulmonares son frecuentes y suponen una elevada morbimortalidad en el grupo de las enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas (ERAS) o conectivopatías.

Consideramos como ERAS las siguientes entidades: artritis reumatoide (AR), lupus eritematoso sistémico (LES), esclerosis sistémica progresiva (ESP) o esclerodermia, síndrome de Sjögren primario (SS), miopatías inflamatorias incluyendo polimiositis (PM), dermatomiositis (DM) y síndrome antisintetasa (SAT) con sus variantes amiopáticas y de superposición, enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC) y conectivopatía indiferenciada. Aunque las vasculitis asociadas con ANCA afectan con frecuencia el pulmón, la EPI es poco común por lo que no entraremos en su discusión. Las ERAS que con mayor frecuencia pueden cursar con EPI son la esclerodermia, las miopatías autoinmunes, especialmente el síndrome antisintetasa y artritis reumatoide.

Cualquier estructura del aparato respiratorio incluyendo vía aérea grande y pequeña, pleura, vasculatura e intersticio, puede verse afectada en estas enfermedades. En ocasiones las manifestaciones respiratorias son las primeras en presentarse y pueden preceder varios años a la aparición de otros signos y síntomas de la conectivopatía. Uno de los hallazgos que deben hacer pensar en una conectivopatía es la afectación de más de un compartimento del sistema respiratorio¹⁻³.

En esta revisión nos centraremos en la más común y potencialmente grave de las manifestaciones pulmonares: la enfermedad pulmonar intersticial (EPI). Las EPI asociadas con ERAS tienen en general un mejor pronóstico que las de origen idiopático por lo que un diagnóstico erróneo puede privar a los pacientes del beneficio de un tratamiento inmunosupresor. Establecer si una EPI está relacionada con una conectivopatía o si se trata de una forma idiopática es un proceso complejo de exclu-

sión. En los pacientes con ERAS y clínica pulmonar hay que descartar la afectación de otras estructuras, los procesos infecciosos, efectos adversos a fármacos, exposiciones ambientales o aspiración por afectación esofágica. Por otro lado la EPI puede ser la forma de inicio en un 15% de los pacientes con ERAS y en otros casos los pacientes presentan determinados hallazgos sugestivos de una conectivopatía pero no llegan a reunir los criterios suficientes para el diagnóstico de una entidad concreta^{1,2}.

ENFERMEDAD PULMONAR INTERSTICIAL

La EPI constituye un grupo heterogéneo de afecciones que se clasifican conjuntamente porque comparten manifestaciones clínicas, radiológicas, funcionales y patológicas en las que las principales alteraciones histológicas afectan las estructuras alveolo-intersticiales, neumocito, endotelio vascular capilar y el espacio entre ambos, bien por proliferación de varios tipos celulares, depósito de matriz extracelular o ambas. En muchos procesos se afectan también la pequeña vía aérea y la vasculatura⁴.

Se conocen más de 150 causas diferentes de EPI, aunque la más frecuente es la fibrosis pulmonar idiopática (FPI), seguida de las neumonitis por hipersensibilidad, sarcoidosis y las EPI asociadas con ERAS, aunque las tasas de incidencia y prevalencia son muy variables y existen pocos estudios^{4,5}.

Según la última clasificación se dividen en cuatro grandes grupos (Tabla 1) de los que uno pertenece a las que tienen una causa conocida en el que se incluyen las ERAS^{7,8}.

El diagnóstico de las EPI se basa en una adecuada historia clínica, estudios de laboratorio, tomografía computarizada de alta resolución (TCAR), pruebas funcionales respiratorias (PFR) con test de difusión de monóxido de carbono (DLCO) y en ocasiones lavado broncoalveolar (LBA) y biopsia pulmonar, con colaboración multidisciplinar del neumólogo, radiólogo y patólogo⁴.

1. Neumonías intersticiales de causas conocida o relacionadas:
 - a. Enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas
 - b. Neumoconiosis
 - c. Inducida por fármacos y radioterapia
 - d. Asociadas a enfermedades hereditarias
2. Neumonías intersticiales idiopáticas:
 - a. Frecuentes:
 - i. Fibrosis pulmonar idiopática (neumonía intersticial usual) (NIU)
 - ii. Neumonía intersticial no específica idiopática (NINE)
 - iii. Bronquiolitis respiratoria con EPI
 - iv. Neumonía intersticial descamativa (NID)
 - v. Neumonía organizada criptogénica (NOC)
 - vi. Neumonía intersticial aguda
 - b. Raras:
 - i. Neumonía intersticial linfoide (NIL) idiopática
 - ii. Fibroelastosis parenquimatosa idiopática
 - c. Neumonía intersticial idiopática inclasificable.
3. Neumonías intersticiales granulomatosas:
 - a. Sarcoidosis
 - b. Neumonitis por hipersensibilidad
 - c. Vasculitis
4. Entidades con histología propia o no bien definida:
 - a. Proteínosis alveolar
 - b. Microlitiasis alveolar
 - c. Linfangioleiomiomatosis
 - d. Histiocitosis de células de Langerhans
 - e. Amiloidosis
 - f. Eosinofilia pulmonares

Tabla 1. Clasificación de las EPI.

Los síntomas más frecuentes en los pacientes con EPI son la disnea de esfuerzo progresivo y la tos habitualmente seca. En la exploración son frecuentes los estertores crepitantes inspiratorios tipo velcro en bases pulmonares. Pueden aparecer acropaquias en casos con larga evolución.

Un porcentaje muy elevado de pacientes presentan alteraciones en la radiografía de tórax en el momento del diagnóstico y es útil para descartar otras causas de los síntomas. Los patrones radiográficos relacionados con las EPI son: vidrio deslustrado, nodulillar, reticular, reticulonodulillar y pulmón en panal de abeja, que suelen afec-

tar de forma difusa ambos hemitórax y acompañarse de disminución de volumen de los campos pulmonares⁹.

Sin embargo es mucho más sensible la TCAR y es útil para valorar la extensión y la naturaleza de las lesiones y por tanto su pronóstico ya que las imágenes reticulares habitualmente son indicativas de fibrosis, y las imágenes en vidrio deslustrado, de inflamación. Un mismo patrón puede aparecer en diversas entidades, pueden aparecer varios patrones superpuestos y en una conectivopatía pueden darse diferentes patrones.

Mediante TCAR se reconocen cinco patrones radiológicos básicos:

1. Patrón lineal-reticular, debido al engrosamiento de los septos interlobulares (imágenes lineales lisas o nodulares) o intralobulares (trama reticular “en tela de araña” desde las estructuras peribroncovasculares hasta los septos).

2. Patrón nodular (miliar si los nódulos son < 2 mm) de distribución perilinfático, centrilobulillar o aleatorio difuso, con significado diagnóstico según la distribución.

3. Patrón en vidrio deslustrado, definido como un tenue aumento de la atenuación pulmonar que no borra las estructuras vasculares por lo que son diferenciables en el seno de la opacidad y tiene frecuente distribución geográfica. Indica actividad inflamatoria potencialmente tratable. Puede acompañarse de un engrosamiento septal dando lugar a un patrón en empedrado.

4. Patrón quístico o en panal: espacios aéreos de paredes definidas, finas o abigarradas. Representan áreas de neumatocele, bronquiectasias o panalización en el contexto de enfermedad fibrosante.

5. Patrón de condensación o consolidación: aumento de la atenuación pulmonar con borrado del contorno de vasculatura adyacente, puede cursar con broncograma aéreo o con signo de halo invertido si la consolidación es periférica y existe vidrio deslustrado central. En la mayoría de los casos representa enfermedad alveolar^{9,10}.

La presentación radiológica de las neumo-patías intersticiales que con mayor frecuencia se asocian a ERAS se muestran en las Tabla 2¹¹ y 3¹⁰.

El estudio analítico de los pacientes con sospecha de EPI debe incluir hemograma, fun-

Patrón	Distribución	TCAR
Neumonía Intersticial Usual (NIU)	Periférico Subpleural Basal	Reticulación, Panalización Distorsión arquitectura Bronquiectasias por tracción Vidrio deslustrado
Neumonía Intersticial No Específica (NINE)	Periferia/subpleural Peribroncovascular Basal Simétrico	Vidrio deslustrado Reticulación Consolidaciones Preservación espacio subpleural
Neumonía Organizada (NO)	Periferia/subpleural Peribroncovascular Basal Simétrico	Vidrio deslustrado Reticulación Consolidaciones Preservación espacio subpleural
Neumonía Organizada (NO)	Periferia/subpleural o peribronquial	Condensaciones Nódulos
Daño Alveolar Difuso (DAD)	Difusa	Vidrio deslustrado Condensaciones Bronquiectasias por tracción
Neumonía Intersticial Linfocitaria (NIL)	Difuso	Vidrio deslustrado Líneas septales Nódulos centrolobulillares Quistes perivasculares

Tabla 2. Presentación radiológica de las neumonías intersticiales asociadas a ERAS

ción hepática y renal, enzimas musculares, Igs, analítica de orina y determinación de autoanticuerpos para descartar una conectivopatía subyacente⁸.

La evaluación de la función pulmonar mediante pruebas funcionales respiratorias (PFR) incluirá espirometría, determinación de volúmenes pulmonares y DLCO así como oximetría en reposo y tras ejercicio. Las EPI se caracterizan por un patrón restrictivo con disminución de la capacidad pulmonar total, capacidad residual funcional y volumen residual. La capacidad vital forzada (FVC) y el volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV1) están disminuidos pero su cociente permanece normal o aumentado. El DLCO también está reducido respecto al control. Una FVC menor del 80% y un DLCO menor del 35-40% de lo esperado son anormales e indican gravedad o progresión de la enfermedad⁸.

En los pacientes con ERAS la interpretación de las PFR puede ser compleja por que pueden tener alterados otros componentes como la vasculatura, la afectación restrictiva extrapulmonar cutánea o muscular y cambios asociados con el tabaquismo³.

En los pacientes con EPI los hallazgos del LBA suelen ser inespecíficos aunque útiles para identificar hemorragia alveolar, malignidad, infecciones oportunistas, neumoconiosis y neumonías eosinofílicas¹².

Cuando la clínica y las anteriores pruebas complementarias no conducen a un diagnóstico del tipo de EPI es necesario recurrir al estudio histopatológico del pulmón mediante biopsia pulmonar transbronquial o con videotoracoscopia. Se reconocen tres grandes grupos de patrones histológicos de enfermedad pulmonar difusa: neumonías intersticiales, enfermedades granulomatosas y otras. Unos pocos pacientes incluso tras la biopsia permanecen como neumonía intersticial inclasificable¹³.

En general todos los tipos de EPI tienen diversos grados de inflamación y fibrosis. En las enfermedades con predominio inflamatorio la histología y patrón radiológico son neumonía organizada (NO) o neumonía intersticial no específica (NINE). Cuando predomina la fibrosis el patrón habitual es el de neumonía intersticial usual (NIU)¹⁴.

En la práctica clínica habitual el reumatólogo puede enfrentarse a tres escenarios posibles en relación con la EPI y las conectivopatías¹⁵.

1. EPI como forma de presentación en ERAS.
2. EPI en una conectivopatía ya conocida.
3. Neumonía intersticial con hallazgos autoinmunes (NIHA) clínicos, serológicos, radiológicos o patológicos que corresponden a formas incompletas o indiferenciadas de conectivopatías.

EPI COMO FORMA DE PRESENTACIÓN DE ERAS

La prevalencia de conectivopatías en pacientes con EPI varía entre un 12.4% y un 34% según las características de los pacientes incluidos en los series, el protocolo de estudio y la extensión de su seguimiento. Hasta en un 14% de los pacientes la EPI es la manifestación inicial o predominante de una ERAS¹⁶.

El diagnóstico de ERAS en un paciente con EPI puede ser complicado por diversos motivos:

1. La EPI puede preceder durante mucho tiempo la aparición de otras manifestaciones sistémicas, especialmente en las miositis autoinmunes y sobre todo en el síndrome antisintetasa.
2. En los casos de presentación aguda o subaguda de una EPI, el diagnóstico de una ERAS es más complejo como en la dermatomiositis amiofática asociada con anti MDA-5.
3. El neumólogo puede no estar familiarizado para identificar los signos y síntomas, y la clínica extrapulmonar puede ser leve y pasar desapercibida.
4. Muchos autoanticuerpos útiles en el diagnóstico de ERAS, en especial los específicos de miositis, no se determinan rutinariamente o pueden positivar a lo largo de la evolución¹⁵.

Debemos sospechar una posible en ERAS en mujeres, menores de 50 años y con patrón TCAR o histológico de NINE.

Hay que interrogar al paciente sobre manifestaciones extrapulmonares sugestivas de ERAS: artralgias, artritis (sobre todo de muñecas, manos y pies con distribución simétrica), fenómeno de Raynaud, edema en dedos de manos, “manos de mecánico” con grietas en los dedos caracte-

Patrón EPI	ESP	AR	LES	MIOSITIS	EMTC	SS
Global	+++	++	+	+++	++	++
NINE	+++	++	++	+++	++	+++
NIU	+	+++	+	+	+	+
NO	+	++	+	+++	+	-
NIL	-	+	+	-	-	++
DAD	+	+	++	++	-	-

Tabla 3. Prevalencia relativa de EPI en ERAS

+++ : Muy frecuente ++ : Frecuente + : Poco frecuente - : rara

rísticas del SAT, edema palpebral, eritema malar, eritema en heliotropo, pápulas de Gottron, lesiones purpúricas, eritema periungueal, mialgias, debilidad muscular, xerostomía, xeroftalmía, disfagia y reflujo esofágico. A los pacientes con fenómeno de Raynaud se les debe realizar capilaroscopia que puede mostrar un patrón compatible con esclerodermia.

En el enfoque diagnóstico de las EPI se debe solicitar una serología autoinmune rutinaria que incluya al menos: factor reumatoide (FR), anticuerpos anticitrulinados, anticuerpos antinucleares (ANA), anti-dsDNA, anti-ENA (Ro52/60, La, Sm, RNP, Scl-70) y antiJo-1. El estudio de los

AEM	Probabilidad EPI	AAM y AAScl	Probabilidad EPI
Antisintetetasas:			
-Anti-Jo1 (histidil)	70%	Anti-topoisomerasa (Scl70)	60%
-AntiPL12 (alanil)	90%	Anti Th/To	50%
-AntiPL-7 (treonil)	90%	Anti U3RNP	40%
-Anti KS (asparaginil)	90%	Anti U11/ U12 RNP	80%
-Anti OJ (isoleucil)	100%	Anti Ruu BL1/2	50%
-Anti EJ (glicil)	100%	Anti EIF 2B	100%
-Anti Zo (fenilalanil)	ND	Anti PM-Scl	50%
-Anti Ha (tiroxil)	ND	Anti Ku	30%
Anti-MDA-5	50-70%	Anti U1RNP	35%
		Anti Ro52/60	40%

Tabla 4. Autoanticuerpos específicos y asociados con miositis o esclerodermia y probabilidad de EPI

AEM: anticuerpos específicos de miositis. AAM: anticuerpos asociados a miositis. AAScl: anticuerpos asociados a esclerodermia.

ANA debe realizarse mediante IFI en células HEp-2. El patrón de tinción orienta hacia el subgrupo de autoanticuerpos responsable. Un patrón nucleolar o citoplasmático es frecuente en las ERAS asociadas a EPI y debe completarse mediante inmunoprecipitación o inmunoblot para detectar los anticuerpos del cada vez más creciente grupo de autoanticuerpos específicos de miositis (AEM) o asociados con miositis (AAM). En la esclerodermia también se conocen muchos autoanticuerpos asociados (AAScl) con frecuencia al desarrollo de EPI (Tabla 4).

El hallazgo en TCAR de un patrón distinto al de NIU hace plantear la posibilidad de que se trate de una EPI asociada con ERAS, más si se trata de un patrón de NINE, NO o neumonía intersticial linfocítica (NIL), aunque el patrón de NIU puede aparecer en pacientes con AR o ESP. Otros hallazgos de imagen como la presencia de dilatación esofágica, afectación pleural, neumomediastino, enfisema, signos de hipertensión pulmonar o superposición de patrones obligan a descartar conectivopatías¹⁵.

En ocasiones son los hallazgos histológicos los que sugieren una ERAS: neumonía intersticial no específica, neumonía intersticial linfocítica, patrones con datos sugestivos de conectivopatía como: pleuritis, depósitos densos de colágeno perivascular, agregados linfocíticos con centros germinales, infiltración perivascular prominente, afectación vascular, hemorragias, presencia de nódulos y afectación de vía aérea (bronquiolitis o bronquiectasias)

El patrón histológico más frecuente en la EPI relacionada con ERAS es el de NINE, excepto en la AR que es el de NIU. La NO es común en miositis, AR y conectivopatía indiferenciada, puede ocurrir en SS y LES y es muy rara en esclerodermia. Un patrón de NIL es más habitual en SS y puede verse también en AR y otras conectivopatías. El patrón de daño alveolar difuso puede encontrarse en AR, miositis, LES, conectivopatía indiferenciada y raras veces en esclerodermia³.

Diagnosticar una ERAS en un paciente con EPI tiene interés pronóstico ya que generalmente es mejor que en la FPI, y terapéutico puesto que a diferencia de la FPI, los pacientes con ERAS pueden beneficiarse de un tratamiento corticoide e inmunosupresor.

EPI EN UNA ERAS YA DIAGNOSTICADA

Las conectivopatías que con mayor frecuencia pueden presentar EPI bien al inicio o durante su evolución, son: esclerodermia, miositis autoinmune, en especial el SAT y artritis reumatoide. Muchos pacientes tendrán una enfermedad subclínica y poco progresiva que no precisará tratamiento.

En las distintas conectivopatías se pueden afectar con mayor o menor frecuencia todas las estructuras del sistema respiratorio. Muchos de los fármacos usados para su tratamiento pueden causar o agravar una EPI, presentan con frecuencia infecciones respiratorias usuales u oportunistas, e incluso algunas ERAS pueden ser una manifestación paraneoplásica o tener más incidencia de linfomas y cáncer de pulmón^{15,19}.

El reumatólogo debe mantener un alto nivel de alerta en los pacientes con conectivopatía ya conocida y que comienzan con tos, disnea, crepitantes secos bibasales o alteraciones en las PFR y TCAR^{2,19}.

Los patrones radiológicos de EPI más frecuentes en ERAS (Tablas 2 y 3) son:

1. Neumonía intersticial no específica (NINE): más frecuente en miositis y ESP y con mejor pronóstico que la forma idiopática.
2. Neumonía intersticial usual (NIU): más frecuente en la AR y con peor pronóstico que el resto de patrones.
3. Neumonía organizada (NO): frecuente en el síndrome antisintetasa y otras miositis, AR y conectivopatía indiferenciada.
4. Neumonía intersticial linfocitaria (NIL): frecuente en SS aunque puede verse en AR y ESP, en ocasiones puede suponer un linfoma tipo MALT.
5. Daño alveolar difuso (DAD): más frecuente en AR, miositis, LES, conectivopatía indiferenciada y en las agudizaciones.

Dada la alta prevalencia de EPI o hipertensión pulmonar en los pacientes con esclerodermia y de EPI en el síndrome antisintetasa y otras miositis autoinmunes, todos los pacientes deberían tener un estudio basal con PFR, DLCO, TCAR y ecocardiograma.

En la esclerodermia la EPI es más frecuente en la forma cutánea difusa y con anti-Scl70 o ANA con patrón antinucleolar. En los pacientes con miositis el riesgo de EPI es mayor en los que tienen anticuerpos antisintetasas, anti- MDA-5 anti-PM-Scl y anti-Ro52. La asociación de dermatomiositis amiopática, anti-MDA-5 e inicio agudo o rápidamente progresivo tiene una alta mortalidad y mala respuesta a inmunosupresores. En el caso de la AR los pacientes con mayor riesgo son varones, mayores de 60 años y fumadores y hay que considerar el riesgo de toxicidad pulmonar de FAME y biológicos. En la mayoría de los casos de AR, la EPI es leve y poco progresiva excepto en aquellos con NIU.

Si el estudio basal es normal se recomienda seguimiento anual con PFR. Si aparece un descenso >10% de FVC o del 15% de DLCO repetir el TCAR. Si en éste se aprecia una afectación <20% realizar seguimiento con PFR cada 3-6 meses y si la extensión es mayor del 20% o FVC <70% de lo

esperado hay que plantear iniciar tratamiento como veremos más adelante (19-21) (Fig. 1).

En los pacientes con ERAS la EPI puede aparecer también como consecuencia de su tratamiento con FAME clásicos o fármacos biológicos (www.pneumotox.com), especialmente con metotrexato (MTX), leflunomida (LEF) y anti-TNF (aTNF), aunque también se han descrito casos con sales de oro, penicilamina, sulfasalacina, hidroxiquina, tocilizumab, rituximab y abatacept. La prevalencia conjunta estimada de EPI inducida por MTX, LEF y aTNF es de aproximadamente un 1%, mientras que en la propia AR se estima del 1 al 58% por lo que a veces es difícil establecer la relación con el fármaco. La mayoría de pacientes que desarrollan clínica con estos fármacos no tienen una reacción inducida por fármacos sino un proceso infeccioso del tracto respiratorio.

MTX puede ocasionar neumonitis aguda/subaguda, fibrosis intersticial, edema pulmonar, NO y nodulosis reumatoide pulmonar, bien por

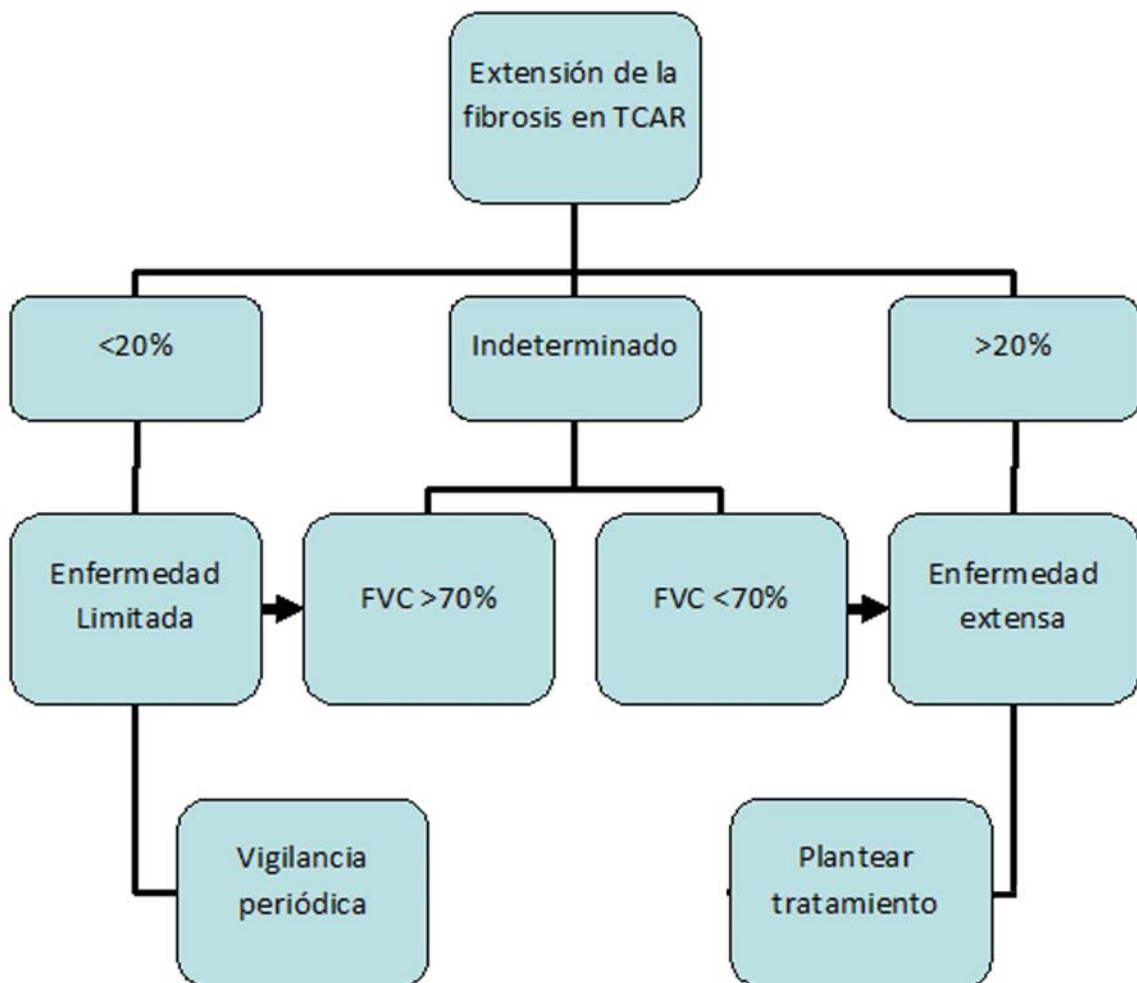


Fig. 1. Sistema simple de estadiaje de EPI en esclerodermia, aplicable a otras ERAS

<p>A. Criterios Clínicos</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Manos de mecánico 2. Ulceración digital distal 3. Artritis inflamatoria o rigidez matutina >60 minutos 4. Telangiectasias palmares 5. Raynaud 6. Edema digital inexplicado 7. Signo de Gottron <p>B. Criterios Serológicos:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ANA >1/320, difuso, espiculado, homogéneo o: <ol style="list-style-type: none"> a. ANA nucleolar b. ANA anticentrómero 2. FR > 2 veces límite norma 3. anticitrulinas, anti-dsDNA, antiRo, antiLa, anti-RNP, anti-Sm, anti topoisomerasa (Scl-70), anti-tRNA sintetasa (Jo-1, PL-7, PL-12, EJ, OJ, KS, Zo, tRS), antiPm-Scl, anti MDA-5 	<p>C. Criterios Morfológicos:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patrón radiológico en TCAR sugestivo: <ol style="list-style-type: none"> a. NINE b. NO c. NINE y NO superposición d. NIL 2. Patrón histopatológico por biopsia pulmonar:: <ol style="list-style-type: none"> a. NINE b. NO c. NINE y NO superposición d. NIL e. Agregados intersticiales linfoides con centros germinales f. Infiltrado linfoplasmocitario difuso con o sin folículos linfoides 3. Afectación multicompartimental: <ol style="list-style-type: none"> a. Derrame o engrosamiento pleural inexplicado b. Derrame o engrosamiento pericárdico inexplicado c. Enfermedad de vía aérea intrínseca inexplicada d. Vasculopatía pulmonar inexplicada.
--	--

Tabla 5. Criterios Neumonía Intersticial con Hallazgos Autoinmunes.

reacción idiosincrática, hipersensibilidad o efecto tóxico directo. Es más frecuente en pacientes mayores de 60 años, diabéticos, con afectación pleuropulmonar previa e insuficiencia renal.

La toxicidad pulmonar por LEF es más frecuente en pacientes asiáticos, con uso previo de MTX, fumadores, delgados, que reciben dosis de carga, presentan linfopenia o hipoalbuminemia y tienen EPI previa.

Los aTNF se han relacionado con desarrollo o empeoramiento de EPI previa, sobre todo en las primeras 20 semanas de uso. Sin embargo existen controversias ya que el TNF tiene acciones pro y anti fibróticas y en algunos pacientes pueden estabilizar una EPI^{22,23}.

Sospecharemos una reacción inducida por fármacos si existe una relación temporal, inicio agudo/suabagudo de la clínica con tos, disnea, fiebre e infiltrados intersticiales difusos bilaterales que mejoran tras la retirada del fármaco y tratamiento corticoideo, tras la exclusión de otras causas y exacerban con la reintroducción del fármaco²⁴.

NEUMONIA INTERSTICIAL CON HALLAZGOS AUTOINMUNES

Existen pacientes con evidencias de neumonía intersticial por TCAR y/o biopsia pulmonar y con exclusión de otras causas conocidas de EPI y que no cumplen criterios de conectivopatía definida y presentan algunos datos clínicos, analíticos, radiológicos o patológicos sugestivos de ERAS. Recientemente se han publicado unos criterios para clasificar de forma uniforme a este grupo de pacientes (Tabla 5)²⁵.

Se requieren al menos un hallazgo en al menos dos de los dominios clínicos, serológicos o morfológicos.

La inclusión del reumatólogo en el equipo multidisciplinar es especialmente interesante en estos casos. Es probable que a lo largo de su evolución muchos de estos pacientes desarrollen una ERAS definida y otros puedan considerarse como formas incompletas de esclerodermia o SAT^{25,26}.

TRATAMIENTO DE LA EPI ASOCIADA CON ERAS

Como hemos visto anteriormente muchos pacientes con EPI leve o no progresiva, no van a precisar tratamiento y solo requieren vigilancia periódica (Fig. 1). Por otro lado no existen guías de tratamiento ni ensayos clínicos aleatorizados a excepción de en la EPI asociada a esclerodermia^{27,28}, por lo que se tiende a seguir la información obtenida de éstos junto con los de pequeñas series de pacientes o estudios retrospectivos en el resto de las conectivopatías.

En base a estos trabajos se ha propuesto recientemente un algoritmo de tratamiento de la EPI asociada con ERAS²⁹.

Para el manejo de las manifestaciones extrapulmonares en los pacientes con EPI, se recomienda no usar fármacos con potencial toxicidad pulmonar como MTX, LEF o α TNF y se preferirán azatioprina o micofenolato, eficaces frente a la sinovitis y abatacept, tocilizumab o rituximab como biológicos.

Además del tratamiento farmacológico es importante en estos pacientes la terapia no farmacológica y el tratamiento de las frecuentes comorbilidades:

1. Cesar tabaquismo
2. Rehabilitación cardiopulmonar
3. Valorar oxigenoterapia y tratamiento adecuado de la tos persistente
4. Tratamiento adecuado del reflujo esofágico y prevención de aspiraciones
5. Tratamiento de la hipertensión pulmonar si existe
6. Vacunaciones
7. Prevención de *Pneumocystis jirovecii*
8. Prevención de osteoporosis
9. Considerar posibles candidatos a trasplante pulmonar.

En el tratamiento farmacológico, al igual que con las vasculitis sistémicas, plantearemos una primera fase de inducción de respuesta terapéutica seguida de una fase de mantenimiento.

En la fase de inducción se recomienda el uso de glucocorticoides (GC) a dosis altas junto con inmunosupresores (IS) ahorradores de GC:

1) Dosis altas de GC orales (0.5-1 mg /Kg/d) de prednisona o equivalentes, excepto en la ESP que no se recomiendan más de 15 mg/d por el riesgo de desencadenar crisis renal hipertensiva.

2) En pacientes con afectación severa sobre todo en neumonía intersticial aguda, NINE celular, SAT y NO considerar pulsos IV de metilprednisolona (500-1000 mg/d 3 días consecutivos) seguidos de prednisona oral (1 mg/Kg/d).

3) IS ahorradores de GC:

a) Ciclofosfamida (CF): en formas severas y rápidamente progresivas pulsos de CF IV mensuales durante 6-12 meses, seguidos de otro IS. En formas menos severas se puede emplear CF oral a dosis de 2 mg/Kg/d durante el mismo tiempo.

b) Azatioprina (AZA) a dosis de 1.5-2 mg/Kg/d, en pacientes con sinovitis o como continuación del tratamiento con CF.

c) Micofenolato mofetil (MCM) a dosis de 2-3 gr/d es un fármaco generalmente bien tolerado y puede usarse en combinación con biológicos.

d) Antagonistas de calcineurina: ciclosporina y tacrolimus, eficaz en las EPI asociadas con miositis.

En la fase de mantenimiento se recomienda la disminución progresiva y retirada si es posible del GC y continuar con IS: MFM, AZA, tacrolimus o ciclosporina.

Se recomienda reevaluar la respuesta cada 3-6 meses y continuar el tratamiento de mantenimiento si existe mejoría o estabilidad. En caso de que la EPI siga progresando habría que mantener dosis más altas de corticoides, cambiar el IS ahorrador de GC y plantear el uso de rituximab (1000 mg IV y repetir a las 2 semanas) en pacientes con AR, SAT, SS y ESP o inmunoglobulinas IV en la EPI relacionada con miositis, así como considerar el empleo de los nuevos antifibróticos (pirfenidona y nintenedib) y plantear el trasplante pulmonar²⁹⁻³¹.

CONCLUSIONES

Las manifestaciones pulmonares son frecuentes en las ERAS. La EPI puede ser la forma de inicio, aparecer a lo largo de su evolución o desencadenarse como consecuencia del tratamiento de una conectivopatía. El reconocimiento de su relación con una ERAS tiene interés terapéutico y pronóstico ya que, al contrario que la FPI, pueden

mejorar o estabilizar con tratamiento con GC e inmunosupresores. Recientemente se ha descrito un grupo de pacientes con neumonía intersticial y hallazgos autoinmunes que requieren seguimiento y pueden evolucionar con el tiempo hacia una conectivopatía definida, incompleta o indiferenciada. El reumatólogo debería formar parte del equipo multidisciplinar en el manejo de estos pacientes.

BIBLIOGRAFIA

1. Mathai SC, Danoff SK, Management of interstitial lung disease associated with connective tissue disease. *BMJ* 2016; 352:6819
2. Fischer A, Bois R. Interstitial lung disease in connective tissue disorders. *Lancet* 2012; 380:689-698.
3. Lauretis A, Veeraghavan S, Renzoni E. Connective tissue disease-associated interstitial lung disease: How does it differ from IPF? How should the clinical approach differ? *Chronic Respiratory Disease* 8 (1): 53-82.
4. Xaubet A, Ancochea J, Blanquer R, Montero C, Morell F, Rodriguez Becerra E, Sueiro A, Villena V. Grupo de Investigación en Enfermedades Pulmonares Intersticiales Difusas. Área de Técnicas y Transplante. SEPAR. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas. *Arch Bronconeumol* 2003; 39 (12): 580-600.
5. Xaubet A, Ancochea J, Morell F, Rodriguez-Arias JM, Villena V, Blanquer R et al. Spanish Group on Interstitial Lung Diseases in Spain. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2004; 21(1):64-70.
6. Walsh SLF. Multidisciplinary evaluation of interstitial lung diseases: current insights. *Eur Respir Rev* 2017; 26:1-9.
7. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, Talmadge EK Jr, Lynch D, Nicholson AG et al. An official American Thoracic Society/ European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188:733-747.
8. King TE. Approach to the adult with interstitial lung disease: Diagnostic testing. *Uptodate* 2017. Last updated Jul 11,2017.
9. Gimenez Palleiro A, Franquet T. Patrones radiológicos en la enfermedad pulmonar intersticial. *Semin Fund Esp Reumatol* 2013; 14: 97-105.
10. Ahuja J, Arora D, Kanne JP, Henry TS, Godwin JD. Imaging of Pulmonary Manifestations of Connective Tissue Disease. *Radiol Clin N Am* 2016; 54:1015-1031
11. Ysamat Marfa R, Benito Ysamat A, Espejo Perez S, Blanco Negro M. Roldan Molina R. La patología pulmonar asociada a las enfermedades del tejido conectivo. *Radiología* 2013; 55(2):107-117.
12. King TE. Role of bronchoalveolar lavage in diagnosis of interstitial lung disease. *Uptodate* 2017. Last updated Oct 03, 2017
13. King TE. Interpretation of lung biopsy results in interstitial lung disease. *Uptodate* 2017. Last updated Jul 01, 2016.
14. Mikolasch TA, Gartwaite HS, Porter JC. Update in diagnosis and management of interstitial lung disease. *Clinical Medicine* 2017; 17:146-153.
15. Cottin V. Idiopathic interstitial pneumonias with connective tissue diseases features: A review. *Respirology* 2016; 21:245-258
16. Hu Y, Wang L-S, Wei Y-R, Du S-D, Du Y-K, He X et al. Clinical Characteristics of Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease in 1.044 Chines Patients. *Chest* 2016; 149 (1):201-208.
17. Schneider F, Gruden J, Tazelaar HD, Leslie KO. Pleuropulmonary Pathology in Patients with Rheumatic disease. *Arch Pathol Lab Med* 2012; 136:1242-1252
18. Cotton CV, Spencer LG, New RP, Cooper RG. The utility of comprehensive autoantibody testing to differentiate connective tissue disease associated and idiopathic interstitial lung disease subgroup cases. *Rheumatology* 2017; 56:1264-1271

19. Doyle TJ, Dellarig PF. Lung manifestations in the rheumatic diseases. *Chest* 2017 in press.
20. Wallace B, Vummidi D, Khanna D. Management of connective tissue diseases associated interstitial lung disease: a review of the published literature. *Curr Opin Rheumatol* 2016; 28:236-245.
21. Brito Y, Glassberg MK, Ascherman DP. Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease: Current Concepts. *Curr Rheumatol Rep* 2017; 19:79
22. Roubille C, Haraoui B. Interstitial lung diseases induced or exacerbated by DMARDs and biologic agents in rheumatoid arthritis: A systematic literature review. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2014; 43:613-626.
23. Chen J, Shuhong C, Li F, Yang J, Cho WC, Liu X. Biologics induced interstitial lung diseases in rheumatic patients: facts and controversies. *Expert Opinion on Biological Therapy* 2017; 17 (3).265-283.
24. Kubo K, Azuma A, Kanazawa M, Kameda H, Kusomoto M, Genma A et al. Consensus statement for the diagnosis and treatment of drug-induced lung injuries. *Respiratory Investigation* 2013; 51:260-277.
25. Fischer A, Antoniou KM, Brown KK, Cadranell J, Corte TJ, du Bois RM et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur Resp J* 2015; 46:976-987.
26. Ferri C, Manfredi A, Sebastian M, Colaci M, Giuggioli D, Vacchi C et al. Interstitial pneumonia with autoimmune features and undifferentiated connective tissue disease. Our interdisciplinary rheumatology-pneumology experience and review of the literature. *Autoimmunity Reviews* 2016; 15:261-270.
27. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Goldin J, Roth MD, Furst DE et al. Scleroderma Lung Study Research Group. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med* 2006; 354:2655-2666.
28. Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, Furst DE, Khanna D, Kleerup EC et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med* 2016; 4:708-719.
29. Chartrand S, Fischer A. Management of Connective Tissue Disease-associated Interstitial Lung Disease. *Rheum Dis Clin N Am* 2015; 41:279-294.
30. Hallowell RW, Amarici D, Danoff SK. Intravenous Immunoglobulin as Potential Adjunct Therapy for Interstitial Lung Disease. *Ann Am Thorac Soc* 2016; 13 (10):1682-1688.
31. Vij R, Strek ME. Diagnosis and treatment of Connective Tissue Disease-Associated Interstitial Lung Disease. *Chest* 2013; 143:814-824.

DESGRANANDO LA GOLD (GLOBAL INITIATIVE FOR CHRONIC OBSTRUCTIVE LUNG DISEASE) Y LA GESEPOC (GUÍA ESPAÑOLA DE LA EPOC)

Dra. Marta Avellana Galán

Servicio de Urgencias. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

DEFINICIÓN. ETIOLOGÍA. FACTORES DE RIESGO

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad frecuente, prevenible y tratable; pero sigue siendo en la actualidad la cuarta causa de muerte y se prevé que su prevalencia siga aumentando. Además es una enfermedad con un elevado infradiagnóstico.

Se define por una clínica respiratoria persistente, siendo más frecuente la disnea, la tos y/o expectoración, y una limitación crónica del flujo aéreo producida por una combinación de enfermedad de vías aéreas pequeñas y destrucción del parénquima pulmonar. Se caracteriza por la presencia de exacerbaciones y la presencia de comorbilidades que influirán en la gravedad de los pacientes.

El factor de riesgo más importante en el desarrollo de la EPOC es el tabaco. Por otro lado la exposición ambiental exterior (quema de combustible biomasa, contaminación atmosférica), ocupacional (polvos, gases y humos tóxicos) y en espacios interiores acumulativa a largo plazo a gases y partículas nocivos, combinada con factores del huésped (tuberculosis pulmonar, déficit de alfa 1 antitripsina, infecciones respiratorias repetidas, envejecimiento pulmonar, edad, sexo, nivel socioeconómico bajo), pueden favorecer la aparición de EPOC.

COMORBILIDAD

Los pacientes con EPOC presentan mayor frecuencia de comorbilidades, siendo la más frecuente la enfermedad cardiovascular, que la población general; y por tanto debemos tenerlas en cuenta para el tratamiento integral del paciente.

Las comorbilidades más frecuentes son:

- Cardiopatía isquémica
- Insuficiencia cardiaca
- Enfermedad cerebrovascular
- Hipertensión

- Fibrilación auricular
- Diabetes mellitus
- Insuficiencia renal
- Osteoporosis
- Ansiedad
- Depresión
- Deterioro cognitivo
- Anemia
- Neoplasias: cáncer de pulmón

FENOTIPOS CLÍNICOS DE LA EPOC

Es importante conocer qué fenotipo presenta el paciente ya que permitirá hacer un enfoque personalizado del tratamiento.

El fenotipo agudizador es aquel que presenta dos o más agudizaciones moderadas (precisa tratamiento ambulatorio con corticosteroides sistémicos y/o antibióticos) o una grave (precisa ingreso hospitalario) en el año previo. Estas exacerbaciones deben estar separadas al menos 4 semanas tras la finalización del tratamiento o 6 semanas desde el inicio de la misma siempre y cuando no haya recibido tratamiento.

Según la GesEPOC, reconoce cuatro fenotipos:

1. No agudizador, con enfisema o bronquitis crónica

Se caracteriza por la presencia como máximo de un episodio de agudización ambulatoria el año previo.

2. Mixto asma-EPOC o ACO

Se define como la existencia de una limitación crónica al flujo aéreo persistente que no se modifica de forma espontánea o con tratamiento, historia de tabaquismo actual o pasado y caracte-

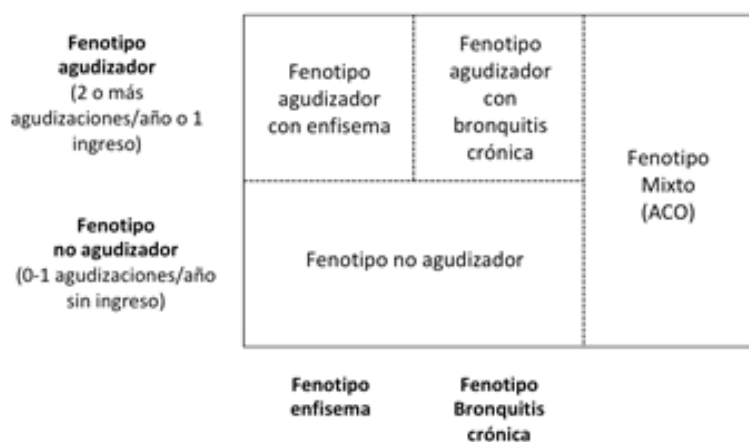
rísticas de asma. Este grupo de pacientes suelen presentar más síntomas, peor calidad de vida y mayor riesgo de exacerbaciones, aunque mejor supervivencia.

3. Agudizador con enfisema

Es un diagnóstico clínico, radiológico (enfisema en TACAR) y funcional (hiperinsuflación y test de difusión inferior al valor de referencia). Sus síntomas principales son disnea e intolerancia al ejercicio. Tienen tendencia a presentar un índice de masa corporal reducido. Suelen presentar menos exacerbaciones.

4. Agudizador con bronquitis crónica

Se caracteriza por la presencia de tos con expectoración al menos tres meses al año en dos años consecutivos. Se debe realizar un TACAR para detectar bronquiectasias, así como un cultivo de esputo en fase estable, especialmente si el esputo es amarillento o marrón. Si es positivo en repetidas ocasiones, se asumirá que el paciente presenta una infección bronquial crónica.



DIAGNÓSTICO

Debe sospecharse esta enfermedad en todo paciente adulto > 35 años que presente disnea progresiva y persistente, tos crónica o producción de esputo y/o antecedentes de exposición a factores de riesgo, sobre todo si existe antecedente de tabaquismo (al menos 10 paquetes/año). Pueden presentar otros síntomas inespecíficos como sibilancias, opresión torácica, pérdida de peso, anorexia, depresión y ansiedad. Otros indicadores claves que nos pueden hacer sospecharla es la presencia de infecciones recurrentes de vías respiratorias bajas y antecedentes familiares de EPOC.

Para realizar el diagnóstico es imprescindible un anamnesis detallada y una espirometría forzada con prueba broncodilatadora en fase estable de la enfermedad.

La espirometría es una prueba diagnóstica con una buena sensibilidad pero con una baja especificidad, por lo que no debe usarse por sí sola como única prueba diagnóstica. Con ella, podemos confirmar el diagnóstico de sospecha y evaluar la gravedad de la obstrucción al flujo aéreo. Se considera que existe obstrucción al flujo aéreo cuando el valor de FEV1/FVC posbroncodilatador es < 0,70.

La reversibilidad de la obstrucción después de la prueba broncodilatadora es muy variable en la EPOC, observándose cambios a lo largo del tiempo; por tanto, la existencia de una prueba broncodilatadora significativa no excluye el diagnóstico de EPOC ni confirma el de asma.

Otras pruebas diagnósticas posibles a realizar son:

- Radiografía de tórax: signos de enfisema, bullas, neumotórax, neoplasias

- Tomografía computarizada tórax: evaluar los cambios patológicos de la estructura pulmonar (enfisema, bronquiectasias...)

- Análisis de sangre: leucocitosis con neutrofilia en exacerbación infecciosa, eosinofilia e IgE elevada en fenotipo ACO, anemia

- Pulsioximetría: valoración sospecha hipoxemia

- Prueba de marcha de 6 minutos: valorar capacidad de tolerancia a esfuerzos submáximos

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial más importante a realizar es con el asma. Otras patologías son: insuficiencia cardíaca congestiva, bronquiectasias, tuberculosis, bronquiolitis obliterante y panbronquitis difusa.

Actualmente se recomienda realizar en una ocasión un tamizaje del déficit de alfa 1 antitripsina en todos los pacientes con diagnóstico de EPOC, sobre todo en aquellas regiones donde haya una prevalencia elevada.

EVALUACIÓN DEL RIESGO Y LA GRAVEDAD

Los principales objetivos de este punto son determinar la gravedad de la limitación del flujo aéreo, la repercusión en el estado de salud del paciente y el riesgo de episodios futuros, para poder ajustar el tipo de tratamiento y el seguimiento de los pacientes.

Según la GOLD se debe tener en cuenta:

- La presencia e intensidad de la anomalía espirométrica
- La naturaleza y magnitud de los síntomas actuales
- Los antecedentes y el riesgo futuro de exacerbaciones
- La presencia de comorbilidades

Según la GesEPOC, la estratificación del riesgo se realiza en dos niveles: alto y bajo. Esta estratificación se base en criterios funcionales (porcentaje de FEV1 tras broncodilatación) y clínicos (grado de disnea y exacerbaciones).

Clasificación de la gravedad de la obstrucción del flujo aéreo en pacientes con EPOC

En pacientes con un valor de FEV ₁ /FVC <70		
GOLD 1	Leve	FEV ₁ ≥ 80% del valor predicho
GOLD 2	Moderada	50% ≤ FEV ₁ < 80% del valor predicho
GOLD 3	Grave	30% ≤ FEV ₁ < 50% del valor predicho
GOLD 4	Muy grave	FEV ₁ < 30% del valor predicho

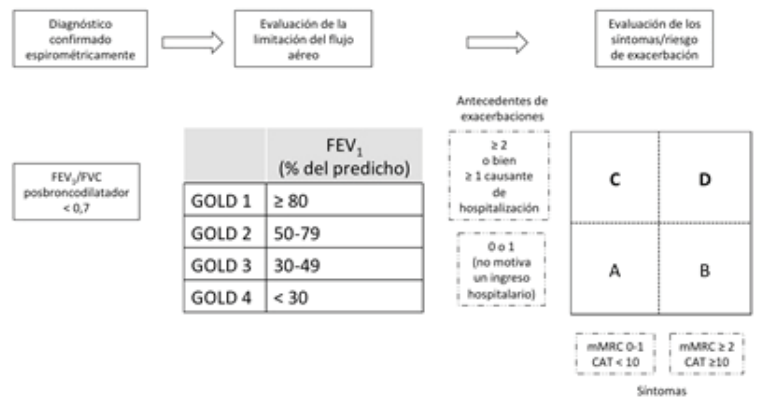
Es importante destacar que la relación entre el FEV₁, los síntomas y el deterioro del estado de salud del paciente es débil.

Evaluación de los síntomas

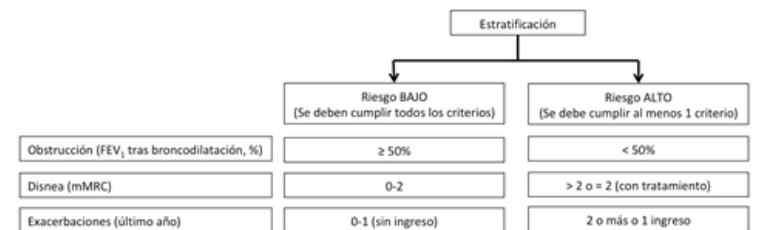
Se recomienda realizar una medida de la dificultad respiratoria, mediante el cuestionario del British Medical Research Council modificado (mMRC); así como de los otros síntomas que puede presentar el paciente mediante el uso de diferentes instrumentos de medida como son el COPD Assessment Test (CAT™) y el COPD Control Questionnaire (CCQ).

Valoración revisada de la evaluación de la EPOC según la GOLD

La valoración de las repercusiones de la EPOC, y por tanto para realizar el diagnóstico, pronóstico y manejo terapéutico, debe ser una combinación de la evaluación de los síntomas, con la clasificación espirométrica y/o su riesgo de exacerbaciones.



Clasificación según niveles de riesgo según la GesEPOC



PREVENCIÓN DE LA EPOC Y AUTOCUIDADO

La medida más eficaz para prevenir y frenar su progresión es el abandono del hábito tabáquico. Podemos aumentar el porcentaje de abandono del tabaco a largo plazo con el uso de farmacoterapia y la terapia sustitutiva de nicotina.

Se debe recomendar la vacunación antigripal y antineumocócica (PCV13 y PPSV23 en todos los pacientes > 65 años, y la PPSV23 en pacientes de menor edad con comorbilidades importantes) ya que reducen la incidencia de infecciones de vías respiratorias bajas.

Se debe revisar la técnica de inhalación de manera regular, comprobando que el dispositivo de inhalación se ajuste a las necesidades y capacidades de cada paciente. Existen múltiples errores en el uso de los dispositivos, sumado a la edad avanzada de los pacientes, el uso de múltiples dispositivos y la falta de enseñanza previa sobre la técnica en ocasiones.

Además se debería prescribir de forma individualizada la realización de ejercicio físico de manera cotidiana, teniendo en cuenta la capacidad de ejercicio, la morbilidad, el entorno familiar y social y los factores de comportamiento y culturales del paciente. Es preferible recomendar actividad física en intervalos cortos de tiempo repartidos durante el día, sobre todo en pacientes con EPOC más grave.

Por otro lado, los pacientes deberían participar en programas de educación sanitaria y autocuidado para poder desarrollar las habilidades oportunas para el manejo de su enfermedad, mejorando así su calidad de vida y como estrategia de prevención. Entre ellas destacan: protegerse de sustancias nocivas, mantener un ambiente óptimo en el domicilio, realizar el tratamiento correctamente, realizar ejercicio físico de manera regular, disminuir la ingesta de alcohol, cuidado de la higiene personal y del sueño y una correcta alimentación. Además sería recomendable formar al paciente en el conocimiento de la enfermedad así como su evolución y reconocimiento de posibles exacerbaciones.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DISPONIBLE

1.- Broncodilatadores

- Aumenta el FEV₁ y/o modifican otras variables espirométricas

- Los broncodilatadores de acción corta son de elección para el tratamiento a demanda de los síntomas, independientemente del nivel de gravedad, mejorando la tolerancia al esfuerzo.

- Los broncodilatadores de acción larga son el primer escalón de todos los pacientes con síntomas permanentes y que precisen de tratamiento regular.

a) *Agonistas beta2*

- o Relajan el músculo liso de las vías aéreas

- o Tipos: de acción corta (SABA) y de acción larga (LABA)

b) *Antimuscarínicos o anticolinérgicos*

- o Bloquean los efectos broncoconstrictores

- o Tipos: de acción corta (SAMA) y de acción larga (LAMA)

2.- Metilxantinas (Teofilina)

- Efecto broncodilatador modesto

- Efectos antiinflamatorios

- Fármaco de tercera línea de tratamiento

3.- Corticosteroides inhalados (GCI)

- Mejoran función pulmonar y el estado de salud, y disminuyen el número de exacerbaciones

- Indicados en pacientes con frecuentes exacerbaciones pese a un tratamiento broncodilatador óptimo

- Se deben utilizar siempre asociados a un broncodilatador de acción larga, generalmente un LABA

4.- Glucocorticoides orales

- Papel en el manejo agudo de exacerbaciones

5.- Inhibidores de la fosfodiesterasa-4 (PDE4) (Roflumilast)

- Antiinflamatorio oral

- Reduce las exacerbaciones moderadas o graves tratadas con corticosteroides sistémicos en los pacientes con bronquitis crónica, EPOC de grave a muy grave y antecedentes de exacerbaciones

- Indicado en pacientes con fenotipo agudizador con bronquitis crónica

- Fármaco de segunda línea de tratamiento

6.- Antibióticos

- Uso de *macrólidos* en fase estable puede reducir el número de exacerbaciones por su actividad antiinflamatoria e inmunomoduladora. Se debe evaluar el riesgo-beneficio de forma anual

- Uso de *quinolonas* en fase estable como tratamiento de la infección bronquial crónica para erradicar las bacterias presentes en el esputo de pacientes con EPOC grave y agudizaciones frecuentes. No obstante se desaconseja su uso con finalidad preventiva ya que estos fármacos son de elección para el tratamiento de las exacerbaciones y podríamos contribuir a la aparición de resistencias antibióticas.

7.- Mucolíticos

- Pueden reducir las exacerbaciones y mejorar la calidad de vida

REHABILITACIÓN PULMONAR

La rehabilitación pulmonar es eficaz para mejorar la disnea, la calidad de vida del paciente y la tolerancia al ejercicio. Además reduce el número de hospitalizaciones de los pacientes que han sufrido una exacerbación reciente. Se recomienda a todos los pacientes que presentan síntomas relevantes y/o tienen alto riesgo de exacerbación.

CUIDADOS PALIATIVOS

La EPOC es una enfermedad muy sintomática, incluso al final de la vida, manifestándose con disnea, depresión, ansiedad, dolor, falta de energía, desnutrición o insomnio, por lo que requerirá de tratamientos paliativos sintomáticos. En el caso de la EPOC están infrutilizados y deberían valorarse en aquellos pacientes sintomáticos a pesar del tratamiento óptimo. El objetivo de los mismos es prevenir o tratar los síntomas de la enfermedad, los efectos secundarios del tratamiento y los problemas psicológicos y sociales relacionados con la enfermedad o su tratamiento. Deben basarse en las necesidades del paciente y no en su esperanza de vida debido sobre todo a la incertidumbre pronóstica de la EPOC.

OXIGENOTERAPIA Y VENTILACIÓN MECÁNICA NO INVASIVA

La administración de oxigenoterapia crónica domiciliar aumenta la supervivencia en aquellos pacientes con una hipoxemia grave en reposo. Se recomienda una duración diaria de al menos 16-18h. Para su indicación es preciso realizar una gasometría arterial que demuestre la insuficiencia respiratoria.

Por otro lado, la ventilación mecánica de presión positiva no invasiva disminuye la morbilidad y la mortalidad en aquellos pacientes hospitalizados recientemente por una exacerbación e insuficiencia respiratoria aguda. Además también mejora la supervivencia en aquellos pacientes con una hipercapnia diurna pronunciada persistente tras una hospitalización reciente.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

La indicación para la realización de bullectomía es la disnea debida a una bulla gigante

(>30% del hemitórax) o neumotórax espontáneos secundarios.

La EPOC es la indicación más frecuente de trasplante pulmonar, considerándose en pacientes EPOC muy grave con deterioro progresivo pese al tratamiento adecuado, de tal manera que mejora la función pulmonar, el intercambio gaseoso, la tolerancia al esfuerzo y la calidad de vida.

Por último, existen las técnicas endoscópicas y quirúrgicas de reducción de volumen pulmonar que se indican para un grupo de pacientes reducidos con enfisema grave.

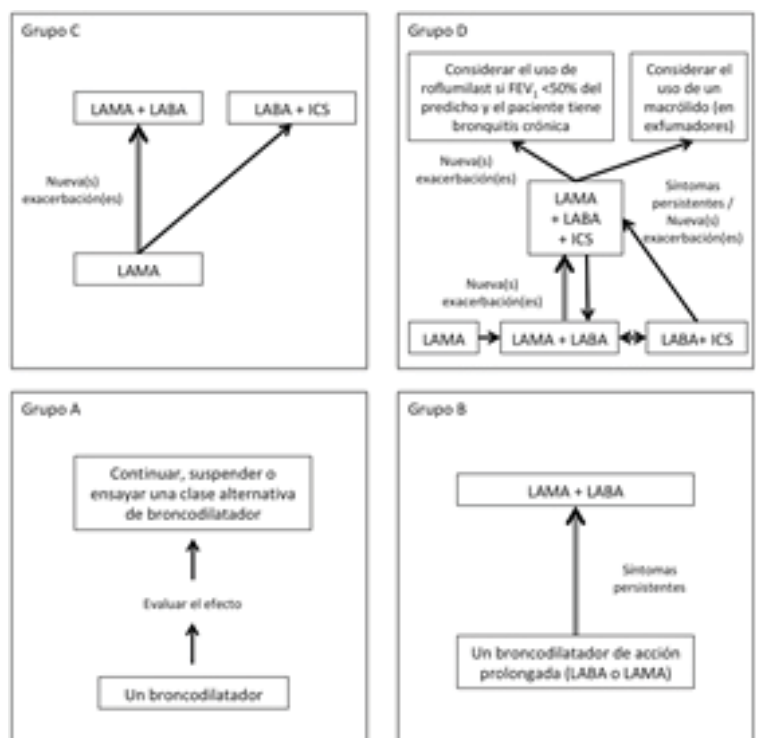
MANEJO DE LA EPOC ESTABLE

Deber ser individualizado para controlar los síntomas (aliviar los síntomas, mejorar la tolerancia al ejercicio y mejorar la calidad de vida) y disminuir el número y gravedad de las exacerbaciones (prevenir la progresión de la enfermedad, prevenir y tratar las exacerbaciones y reducir la mortalidad) y mejorar el pronóstico.

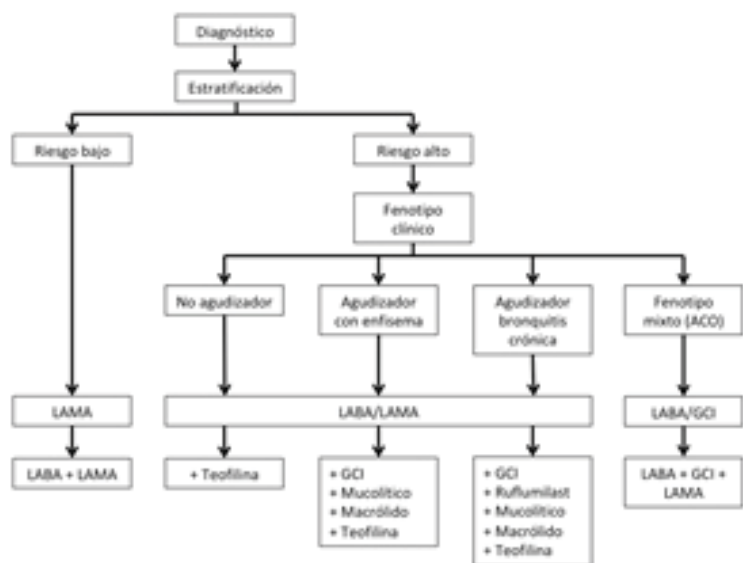
Se debe abordar la exposición a los diferentes factores de riesgo, sobre todo el consumo de tabaco, para poder identificarlos y reducir su exposición.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Según la GOLD

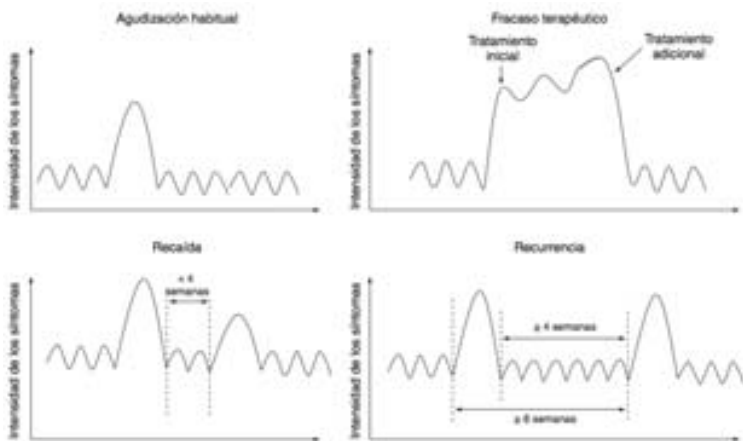


Según la GesEPOC



MANEJO DE LAS EXACERBACIONES

Se trata de un empeoramiento agudo y mantenido de los síntomas respiratorios, precisando de tratamiento adicional. Es importante distinguir una nueva exacerbación de un fracaso terapéutico (empeoramiento de los síntomas durante la exacerbación requiriendo un tratamiento adicional), de una recaída (nuevo empeoramiento entre la finalización del tratamiento de la exacerbación y las 4 semanas posteriores) o de una recurrencia (los síntomas reaparecen en un plazo inferior a un año desde la última exacerbación después de un periodo relativo de buen estado de salud; deben haber transcurrido al menos 4 semanas tras finalizar el tratamiento previo o 6 semanas desde que iniciaron los síntomas; son nuevas agudizaciones que se producen en un año).



Para diagnosticar una exacerbación deberemos realizar un diagnóstico diferencial, establecer la gravedad de la misma e identificar su

etiología, así como valorar si precisa de tratamiento ambulatorio u hospitalario.

Ante un deterioro de los síntomas en pacientes con EPOC se debe realizar un diagnóstico diferencial con: neumonía, neumotórax, embolia pulmonar, derrame pleural, traumatismo torácico, insuficiencia cardiaca, arritmias, cardiopatía isquémica aguda u obstrucción de la vía aérea superior.

Se clasifican en:

- **Leves**

- **Moderadas:**

o Al menos 1 de los criterios y ninguno de grave/muy grave: FEV₁ basal <50%, comorbilidad cardiaca no grave o historia de 2 o más agudizaciones en el último año

- **Graves:**

o Al menos 1 criterio y ninguno de los de amenaza vital: disnea 3-4 de la escala mMRC, cianosis de nueva aparición, utilización de musculatura accesoria, edemas periféricos de nueva aparición, Sat O₂ <90% o PaO₂ <60mmHg, PaCO₂ >45mmHg, acidosis respiratoria moderada, comorbilidad significativa grave, complicaciones (arritmias graves, insuficiencia cardiaca...)

o Se requiere hospitalización o atención en los servicios de urgencias.

- **Muy graves o amenaza vital**

o Al menos 1 criterio: parada respiratoria, disminución del nivel de conciencia, inestabilidad hemodinámica, acidosis respiratoria grave (pH < 7,30).

La causa más frecuente, entre el 50 y el 70% de las ocasiones, es la infección de la vía respiratoria.

El objetivo del manejo terapéutico de las mismas es reducir las repercusiones del episodio actual y prevenir futuros episodios.

Las indicaciones de ingreso hospitalario son:

- Agudización grave o muy grave

- Síntomas graves: empeoramiento súbito

de la disnea en reposo, frecuencia respiratoria elevada, disminución de la saturación de oxígeno, confusión, somnolencia

- Insuficiencia respiratoria aguda
- Aparición de nuevos signos físicos: cianosis, edema periférico...
- Falta de respuesta de una exacerbación al tratamiento médico inicial
- Presencia de comorbilidades graves
- Descartar otros diagnósticos
- Apoyo domiciliario insuficiente

Las indicaciones de ingreso en unidad de cuidados intensivos:

- Disnea grave con respuesta insuficiente al tratamiento de urgencia inicial
- Cambios en el estado mental
- Persistencia o empeoramiento de la hipoxemia a pesar de oxigenoterapia y de la ventilación mecánica no invasiva
- Necesidad de ventilación mecánica invasiva
- Inestabilidad hemodinámica – necesidad de vasopresores

Tratamiento farmacológico

La principal intervención es la optimización de los broncodilatadores, aumentando la dosis y/o frecuencia de los mismos. Para su administración se pueden usar cámaras de inhalación o nebulizadores.

Los broncodilatadores de acción corta son los de elección para las exacerbaciones.

Si el paciente utiliza broncodilatadores de acción larga no deben suspenderse durante el tratamiento de la exacerbación ambulatoria.

Es importante optimizar el tratamiento de las comorbilidades que presente el paciente.

Se recomienda el uso de antibióticos siempre que haya cambios en el color del esputo en todos los casos, si existe aumento de disnea o volumen del esputo independientemente de la purulencia en las exacerbaciones moderadas

o graves, y es obligatoria en las exacerbaciones muy graves.

Los corticosteroides inhalados pueden ser útiles en los casos de exacerbación moderada-grave no acidótica, mejorando la FEV₁ tras broncodilatación y la PaO₂.

Los corticosteroides sistémicos aceleran la recuperación, mejoran la función pulmonar y disminuyen el fracaso terapéutico. En las graves-muy graves se emplearán durante 5 días, y en las leves en aquellas que no respondan al tratamiento inicial.

Se recomienda la profilaxis tromboembólica con heparinas de bajo peso molecular en exacerbaciones graves y muy graves.

Tratamiento no farmacológico

Se debe administrar un apoyo respiratorio con oxigenoterapia, de manera individualizada, para mantener una saturación en torno al 88-92%. Se debe administrar de forma controlada mediante mascarillas de alto flujo tipo Venturi o mediante gafas nasales a bajos flujos.

En los pacientes hospitalizados se recomienda realizar una rehabilitación pulmonar temprana para reducir los reingresos y la tolerancia al ejercicio.

Si existe un fracaso ventilatorio severo, alteración del nivel de consciencia, disnea invalidante o acidosis respiratoria, a pesar del tratamiento adecuado, se debe considerar el empleo de soporte ventilatorio con ventilación mecánica no invasiva (VMNI; en aquellos pacientes con insuficiencia respiratoria hipercápnica y acidosis respiratoria moderada) o con ventilación mecánica invasiva (VMI; en pacientes con acidemia y/o hipoxemia grave, junto con deterioro del estado mental).

ALTA HOSPITALARIA Y SEGUIMIENTO

Se debe realizar un seguimiento temprano, al mes del alta, en la medida que sea posible, para intentar evitar reingresos debido a nuevas exacerbaciones. En estas revisiones deberemos reevaluar los síntomas que presenta el paciente, la pauta de tratamiento, la técnica de uso de inhaladores y la necesidad de oxígeno.

BIBLIOGRAFÍA

Guía para el diagnóstico, manejo y prevención de la EPOC. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017.
Disponible en: <http://goldcopd.org>

Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)
- Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Versión 2017 / Arch Bronconeumol. 2017;53(supl 1):2-64

HISTORIA NATURAL DE LA INFECCION POR VIRUS DE LA HEPATITIS C

Dr. Emilio Garza Trasobares¹ / Dr. Alejandro González Álvarez²

¹ Servicio de Medicina Digestiva. Hospital Obispo Polanco. Teruel

² Servicio de Farmacia. Hospital Obispo Polanco. Teruel

RESUMEN

La hepatitis C en España tiene una prevalencia estimada en torno al 1,5%, siendo difícil conocer la incidencia real porque con frecuencia pasa inadvertida. Es responsable del 50% de las muertes por cirrosis y del 70% de las muertes por hepatocarcinoma. La infección aguda suele ser asintomática en un 80% de los casos y si hay síntomas son inespecíficos. También la mayoría de pacientes con infección crónica están mínimamente sintomáticos, siendo la fatiga una de las quejas más frecuentes.

En la historia natural intervienen factores propios del virus y otros del huésped implicados en la progresión de la fibrosis. La supervivencia se encuentra disminuida, en mayor medida una vez que aparecen manifestaciones de descompensación de la hepatopatía. La RVS equivale a la erradicación viral y modifica la historia natural de la infección, disminuye la incidencia de descompensaciones, de hepatocarcinoma y las necesidades de trasplante hepático, aumentando la supervivencia y la calidad de vida. En pacientes con cirrosis con RVS, debemos continuar un seguimiento periódico, puesto que no desaparece el riesgo de desarrollar hepatocarcinoma.

PALABRAS CLAVE

virus de la hepatitis C, historia natural

NATURAL HISTORY OF INFECTION WITH HEPATITIS C VIRUS

ABSTRACT

Hepatitis C in Spain has an estimated prevalence around 1,5%, being difficult to determinate the actual incidence because it often goes undetected. It is responsible for 50% of deaths from cirrhosis and 70% of deaths from hepatocarcinoma. Acute infection is usually asymptomatic in 80% of cases and if symptoms are non-specific. Also most patients with chronic infection they are minimally symptomatic, with fatigue one of the most frequent complaints.

In the natural history of the infection factors specific to the virus and the host are involved in the progression of fibrosis. Survival is decreased to a greater extent once they appear manifestations of decompensate liver disease. RVS equivalent to viral eradication and modifies the natural history of infection, decreases the incidence of decompensation, hepatocellular carcinoma and liver transplantation needs, increasing survival and quality of life. In patients with cirrhosis or advanced fibrosis with RVS we must continue to regularly monitor does not disappear because the risk of developing hepatocellular carcinoma.

PALABRAS CLAVE

hepatitis C virus, natural history

INTRODUCCIÓN

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es un problema de salud de primera magnitud en Europa y especialmente en los países mediterráneos, donde las tasas de prevalencia oscilan entre el 1-3% de la población.

Se transmite principalmente por vía parenteral, por exposición percutánea o de las mucosas a sangre o hemoderivados infectados. Otras formas de transmisión menos frecuentes son la vía sexual, vía vertical en el parto, consumo de drogas vía endonasal y contactos percutáneos inadvertidos en el área intrafamiliar.

En pocos años el tratamiento de esta patología ha evolucionado enormemente con la aparición de los nuevos antivirales de acción directa (AAD). Los nuevos regímenes terapéuticos gozan no sólo de una eficacia notable, que permite una duración del tratamiento más corta, sino también de un perfil de efectos adversos muy escaso con lo que requieren una menor monitorización del paciente.

La Elastografía de transición hepática, el Fibroscan, proporciona información sobre el grado de rigidez hepática permitiendo diferenciar a los pacientes con probabilidad alta de fibrosis avanzada o cirrosis. Es una técnica sencilla, rápida e indolora, con mínima variabilidad intra e interobservador. Mide la elasticidad hepática en unidades kilopascal (kPa) utilizando una onda de ultrasonido y un pulso mecánico de vibración de baja frecuencia. Se correlaciona razonablemente bien con la gravedad de la hipertensión portal y predice el riesgo de descompensación, de manera que cuanto más elevado es el valor, mayor es el riesgo de descompensación hepática, de hepatocarcinoma y de mortalidad. Por todo lo dicho, se debe utilizar este método no invasivo para valorar inicialmente la lesión hepática, el grado de fibrosis.

ESTRUCTURA DEL VHC Y GENOMA

El VHC es un virus RNA mono-catenario, de polaridad positiva, con un genoma de 9,5 Kb que codifica una poliproteína de aproximadamente 3000 aminoácidos de longitud y con una muy alta tasa de replicación viral. Presenta una cápside proteica, una envoltura y pertenece a la familia *Flaviviridae*. El segmento N-terminal de la

poliproteína corresponde a los componentes estructurales del virus (core, E1, E2 y p7) necesarios para la formación de la cápside, envoltura y elementos para el ensamblaje del virion. El segmento C-terminal contiene las proteínas no estructurales (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B), las cuales representan la actividad serín proteasa o polimerasa viral. Es un virus heterogéneo, con una enorme variabilidad de secuencias genómicas debido a su rápida replicación.

El VHC se divide en 6 genotipos, si bien recientemente se ha caracterizado un séptimo genotipo¹, y más de 30 subtipos, siendo el genotipo 1 (principalmente 1b) el más frecuente en Europa con una prevalencia aproximada del 70%, seguido del genotipo 3.

HISTORIA NATURAL DE LA INFECCION POR EL VHC

El mejor predictor de progresión es la inflamación y la fibrosis en la biopsia hepática o bien medida de forma no invasiva. La esteatosis también se ha asociado con una más rápida progresión de la fibrosis, así como la presencia de hierro intrahepatocitario.

La infección aguda es paucisintomática en la mayoría de los pacientes y suele pasar desapercibida. Aproximadamente un 15-45% de los infectados lograrán eliminar el virus de forma espontánea en un plazo de seis meses, si bien la mayoría de ellos lo hacen en las 12 primeras semanas, dependiendo de la edad y del estado inmune en el momento de la infección. El 55-85% restante desarrollarán infección crónica, con una variable progresión de la fibrosis hepática. Del 15-30% de estos pacientes evolucionarán a cirrosis en un plazo de 20 años^{2,3}. Una vez se llega a alcanzar una fibrosis importante, con puentes o F3, el riesgo de progresión a cirrosis es elevado, del 10% anual aproximadamente.

Los factores que intervienen en la cronicidad no están claros, contribuyendo tanto los virales como los del propio huésped.

1. Factores del virus

Probablemente el más importante, en la patogenicidad viral, es la elevada frecuencia de mutaciones, característica de los virus RNA que determina que la progenie viral resultante muestre un alto grado de diversidad genética, presen-



Fig. 1. Historia Natural de la infección por el VHC.

tando una distribución en quasiespecies. Lo más frecuente es que alguna de las variantes sea distinta, como para no ser reconocida, escapando a la neutralización, volviendo a infectar a los linfocitos y a iniciar una nueva replicación viral en el hígado. A medida que progresa la infección el espectro de variantes de escape se abre, lo que disminuye la probabilidad de que se produzca la eliminación por el sistema inmune. Las mutaciones conducen a una gran diversidad viral que favorece el escape al reconocimiento inmune. Cabe la posibilidad de que se den exacerbaciones agudas, cuya causa se desconoce, las cuales pueden asociarse con una más rápida progresión de la fibrosis.

2. Factores predictores del huésped

Más importantes todavía que los virales; considerando no solamente los que intervienen en una posible eliminación viral espontánea, sino también los implicados en la progresión de la fibrosis hepática en la infección crónica, confirmando diferencias en la velocidad de progresión entre los distintos pacientes.

- Algunos polimorfismos genéticos de un locus próximo al gen de la interleukina 28B intervienen en la capacidad de eliminar espontáneamente el virus. La presencia de los alelos C/C en este locus se asocia a una mayor eliminación espontánea, aproximadamente en la mitad de los casos, comparado con sólo un 16-20% en pacientes con alelos T/T o C/T. También es predictora de la respuesta al tratamiento con peginterferón y ribavirina, si bien su posible efecto en la progresión de la fibrosis no está claro. Las personas de raza negra poseen el alelo favorable C/C con una

menor frecuencia y tienen una menor probabilidad de eliminar espontáneamente el virus.

- El mejor predictor de la progresión de la fibrosis lo constituye el grado de inflamación y de fibrosis basales en la biopsia hepática, de forma que pacientes sin fibrosis e inflamación mínima tienen riesgo más bajo de progresar hasta la cirrosis. Lo mismo puede aplicarse en lo que se refiere a la determinación del grado de fibrosis por el Fibroscan. La presencia de esteatosis moderada-severa se asocia a una progresión más rápida de la fibrosis⁴.

- El sexo masculino y la adquisición de la infección después de los 40 años se ha asociado con una progresión más rápida de la fibrosis. Por el contrario el sexo femenino, la adquisición durante la niñez y la infección aguda sintomática constituyen factores favorables.

- Los coinfectados con HIV o VHB tienen una progresión acelerada de la fibrosis.

- El riesgo de progresión es mayor en pacientes con diabetes, resistencia a la insulina así como en la obesidad, con un elevado índice de masa corporal, lo que puede estar en relación con la presencia de esteatosis, que se asocia con una mayor progresión de la fibrosis.

- La ingesta de alcohol, incluso con un consumo relativamente bajo, impacta negativamente en la evolución mientras que, por el contrario, el consumo regular de café se ha asociado con una disminución de la fibrosis e inclusive menor riesgo de hepatocarcinoma^{5,6}.

- En determinados grupos de población inmunocomprometidos como coinfectados con

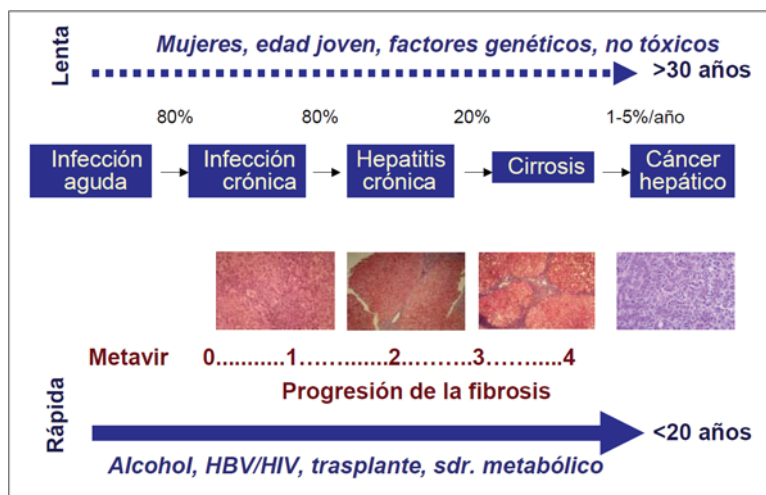


Fig. 2. Progresión de la fibrosis hepática.

VIH o receptores de trasplante hepático es más rápida la progresión de la fibrosis. Otros agentes que deprimen el sistema inmune como corticoides o la quimioterapia antineoplásica no suelen alterar el curso de la historia natural de la infección de forma sustancial. Es cuestionable que un curso corto de glucocorticoides tenga algún impacto y con la quimioterapia pueden incrementarse tanto la carga viral como las transaminasas de forma aguda, pero es dudoso si esto puede afectar al empeoramiento de la fibrosis^{7,8}.

3. Descompensación hepática

Los pacientes que desarrollan cirrosis, aunque muchos de ellos pueden permanecer estables con la enfermedad compensada durante años, tienen riesgo de desarrollar las complicaciones propias de la hepatopatía avanzada: ascitis, hemorragia por varices y encefalopatía. La ictericia es signo de enfermedad avanzada. La descompensación más común es la ascitis. El riesgo de desarrollarlas en los cirróticos es, aproximadamente, del 4% anual.

4. Hepatocarcinoma

En EE.UU. el VHC es causa de un tercio de los casos de hepatocarcinomas. Se da casi exclusivamente en pacientes cirróticos, constituyendo por lo tanto la cirrosis el mayor factor de riesgo para su aparición.

En el paciente con fibrosis avanzada, aunque el tratamiento logre eliminar el virus, deberemos continuar con revisiones periódicas y seguir realizando cribado mediante ecografía para detección precoz del hepatocarcinoma, ya que, aunque disminuya su incidencia, no desaparece

el riesgo de presentarlo. Existe un riesgo incrementado en pacientes con diabetes e infección por el genotipo 3.

5. Supervivencia

Se encuentra disminuida en pacientes con el VHC, muy especialmente en los que ya han desarrollado una cirrosis. En un análisis de mortalidad de Nueva York desde los años 2000 a 2011 la edad media de muerte de 13.000 pacientes infectados fue de 60 años, en contraposición con los 78 años en el caso de los no infectados⁹. Una vez aparecen manifestaciones de descompensación la supervivencia a los 5 años disminuye un 50%. No obstante, las causas de mortalidad entre los infectados no siempre están relacionadas con enfermedad hepática, variando según los distintos grupos de edad que se analicen.

En España, según estimaciones del año 2006 la mortalidad por enfermedad hepática relacionada con el VHC equivale al 1-1,2% de la mortalidad global, por todas las causas, en el citado año¹⁰.

En Europa un estudio sobre la carga de enfermedad por el VHC estima que más del 90% de la misma se debe a cirrosis y cáncer hepático¹¹. No obstante hay que tener en cuenta, también, que hasta el 80% de los pacientes infectados pueden morir por otras causas no relacionadas con la hepatopatía¹².

El diagnóstico precoz de la infección por VHC supone un beneficio tanto desde el punto de vista individual como de salud pública. Los modelos con estrategias basadas en un incremento del número de diagnósticos de la infección y en el tratamiento con AAD predicen un escenario con reducción de la carga de enfermedad por VHC a partir de unos 15 años.

El principal problema que persiste para los Sistemas de Salud de los distintos países es el elevado coste del tratamiento, lo que lleva a realizar planes de actuación para abordar esta infección, dada su importante prevalencia, que seguramente es superior a la estimada por infradiagnóstico y no notificación de la totalidad de los casos a los servicios de prevención. Por ello es importante conseguir un aumento en el cribado desde atención primaria, así como en el número de casos diagnosticados y tratados por la atención especializada.

6. Influencia de la respuesta viral sostenida (RVS)

La RVS lograda tras el tratamiento antiviral se mantiene en el tiempo, de forma que si tras los 6 meses de finalizado el tratamiento el RNA viral se mantiene indetectable no sería necesario realizar más comprobaciones, si bien la RVS no confiere inmunidad frente a una eventual reinfección posterior, por lo que en determinados grupos de riesgo como usuarios de drogas por vía parenteral, personas en régimen penitenciario y varones homosexuales coinfectados con el VIH se recomienda una monitorización periódica del RNA viral, cada 12 meses, además por supuesto de la interrupción de las prácticas de riesgo^{3,13}.

El objetivo final del tratamiento de la hepatitis C consiste en la erradicación del VHC. Esta se asocia con la RVS a las 12 semanas tras el tratamiento y determina una importante reducción de las consecuencias y complicaciones de la hepatopatía. La comercialización de los nuevos AAD ha permitido obtener tasas de erradicación del VHC superiores al 90%, dependiendo del genotipo viral de que se trate¹⁴.

La RVS se asocia a una mejoría clínica, modifica la evolución de la historia natural, estabiliza o reduce la fibrosis hepática, disminuye la incidencia de descompensaciones, el riesgo de hepatocarcinoma y las necesidades de trasplante hepático. Disminuye la mortalidad de causa hepática y también no hepática, aumentando no sólo la supervivencia sino también la calidad de vida¹⁵.

En pacientes sin cirrosis que logran una RVS la progresión de la enfermedad hepática es excepcional, en ausencia de otros cofactores añadidos al virus (alcohol, obesidad...); así en pacientes con una fibrosis leve o moderada no se precisaría un posterior seguimiento especializado.

El impacto de la RVS en pacientes con cirrosis descompensada ocasiona en general mejorías modestas en la puntuación del MELD (model for end-stage liver disease), aunque en algunos casos se produce el control de la descompensación y una proporción del 10-20% de pacientes en lista de espera para trasplante hepático podría no requerirlo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lange Ch, Sarrazin Ch. Hepatitis C: diagnostic test; Mauss, Berg, Rockstroh et al. Hepatology. A clinical textbook 7th ed. 2016. Medizin Fokus Verlag 223-243
2. Plan Estratégico para el abordaje de la hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 20 Febrero 2015
3. WHO. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. April 2014. disponible <http://www.who.int/hiv/topics/hepatitis/eu/>
4. Chopra S. Clinical manifestations and natural history of chronic hepatitis C virus infection. Di Bisceglie AM ed. www.uptodate.com 2015 UpToDate
5. Medi AA, Feld JJ, Park Y et al. Increased caffeine consumption is associated with reduced hepatic fibrosis. Hepatology 2010 51:201
6. Setiawan VW, Wilkens LR, Lu SC et al. Association of coffee intake with reduced incidence of liver cancer and death from chronic liver disease in the US multiethnic cohort. Gastroenterology 2015 148:118
7. Mahala P, Kontoyiannis DP, Chenaly RF et al. Acute exacerbation and reactivation of chronic hepatitis C virus infection in cancer patients. J Hepatol 2012, 57: 1177
8. Torres HA, Davila M. Reactivation of hepatitis B virus and hepatitis C virus in patients with cancer. Nat Rev Clin Oncol 2012, 9:156
9. Pinchoff J, Drobnik A, Barnschlegel K et al. Deaths among people with hepatitis C in New York City 2000-2011. Clin Infect Dis 2014, 58: 1047
10. García Fulgueiras A. Tesis doctoral: Carga de enfermedad por hepatitis C en España. Universidad Miguel Hernández, Alicante 2012
11. Muhlberger N et al. HCV related burden of disease in Europe: A systematic assessment of incidence , prevalence, morbidity and mortality. BMC public health 2009, 9: 34
12. Kavetz RL et al. Is widespread screening for hepatitis C justified? BMJ 2015, 350: g7809
13. Chopra S. Epidemiology and transmission of hepatitis C virus infection. Di Bisceglie AM ed. www.uptodate.com 2015 UpToDate
14. Webster D, Klenerman P, Dusheika GM. Hepatitis C. Lancet 2015, 385(9973): 1124-35
15. Pearlman et al. Sustained virologic response to antiviral therapy for chronic hepatitis C virus infection: a cure and so much more. Clin Infect Dis 2011, 52(7) 889-900

BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA DE REVISIONES SISTEMÁTICAS Y NARRATIVAS Y/O METANÁLISIS SOBRE EL TRATAMIENTO DEL TRASTORNO DISFÓRICO PREMENSTRUAL

Dra. Silvia Sanz Llorente¹ / Dra. Zelma González Vega¹ / Dr. Víctor Navalón Monllor¹ / Dr. Eric Vives Hidalgo¹ / Dra. Mildred Carolina Serrano Toledo² / Dr. Rubén Ferrer Sorolla²

¹ MIR Psiquiatría. Hospital Obispo Polanco. Teruel

² MIR Medicina Familiar y Comunitaria. Hospital Obispo Polanco. Teruel

RESUMEN

El Trastorno disfórico premenstrual (TDPM) afecta al 3-5% de mujeres en edad fértil y se caracteriza por la aparición de síntomas psicológicos y físicos de carácter incapacitante afectando así las relaciones interpersonales y la normal actividad diaria. Se manifiesta durante la fase luteínica de la ovulación y desaparece tras la menstruación. Los síntomas psicológicos consisten en irritabilidad, disforia, tensión y labilidad emocional. Entre sus múltiples mecanismos etiopatogénicos se postulan factores genéticos, neurobiológicos y endocrinológicos, íntimamente relacionados. Se han propuesto varias opciones de tratamiento en este trastorno con diversos grados de eficacia. Por lo tanto, más allá de las opciones de tratamiento conservador como el estilo de vida y el manejo del estrés, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) se están convirtiendo en la opción de tratamiento más eficaz. Los resultados de varios estudios aleatorizados y controlados con placebo en mujeres con síndrome disfórico premenstrual han demostrado claramente que los ISRS tienen una excelente eficacia y efectos secundarios mínimos.

PALABRAS CLAVE

trastorno disfórico premenstrual, síndrome premenstrual, tratamiento farmacológico, Disforia de la fase luteínica, PMDD, ISRS

ABSTRACT

Premenstrual dysphoric disorder (PMDD) affects 3-5% of childbearing age women. It is characterized by the appearance of psychological and physical symptoms of disabling nature affecting interpersonal relationships and normal daily activity. It manifests during the luteal phase of ovulation and disappears after menstruation. Psychological symptoms consist of irritability, dysphoria, tension and emotional lability. Among its multiple etiopathogenic mechanisms, genetic, neurobiological and endocrinological factors are postulated. Several treatment options have been proposed in this disorder with different degrees of efficacy. Therefore, beyond conservative treatment options such as lifestyle and stress management, selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) are becoming the most effective treatment option. The results of several randomized, placebo-controlled studies in women with premenstrual dysphoric syndrome have clearly shown that SSRIs have excellent efficacy and minimal side effects.

PALABRAS CLAVE

premenstrual dysphoric disorder, premenstrual syndrome, pharmacological treatment, luteal phase dysphoria, PMDD, SSRI

INTRODUCCIÓN

Los cambios del estado de ánimo relacionados con el ciclo menstrual han sido documentados en psiquiatría desde el siglo XIX. La primera aproximación científica fue realizada por el psiquiatra alemán Moebius en el año 1900, se decía entonces que durante la fase premenstrual las mujeres sufrían una “perturbación profunda en el equilibrio mental y su capacidad para discernir”. Fue definido como síndrome médico por primera vez en 1931 por el médico suizo Robert Frank asignándole su etiología a un exceso de estrógenos circulantes.

La Psiquiatría reconoce al síndrome premenstrual como probable patología psiquiátrica recién a partir de 1980, lo estandariza en los años 90 y sólo a partir del este siglo propone terapéuticas novedosas para la misma.

Históricamente, los cambios existentes durante la fase luteínica o progestacional del ciclo menstrual, han sido tema de controversia según los diferentes contextos socio-culturales. A modo de ejemplo mencionaremos las interpretaciones que le infieren cierto carácter mítico, moral o social: en la Biblia la mujer menstruante es considerada un ser impuro que no debe ser tocado por un hombre; un docente de ginecología explicaba que la menstruación era el llanto del útero no fecundado; y algunas leyes laborales interpretan a la menstruación como una enfermedad.

Hoy día son abarcados por la ginecología y la psiquiatría, como trastornos del estado de ánimo asociados al ciclo menstrual, un problema importante para la salud mental en algunas mujeres que se producen en los días previos a la menstruación.

Los síntomas psiquiátricos premenstruales (Síndrome Premenstrual -SPM-), lo padecen aproximadamente el 75% de las mujeres en edad fértil (20% - 50% síntomas aislados) y aproximadamente el 3%-5% de las mujeres padecen síntomas severos, el llamado Trastorno disfórico premenstrual (TDPM), que interfieren con las relaciones personales y laborales.

Desde que Robert Frank identificara esta patología hasta la actualidad han aparecido múltiples hipótesis que han pretendido fundamentar las más diversas terapéuticas. El tratamiento que inicialmente fue impreciso, diverso y empí-

rico ante la incertidumbre en la etiopatogenia del SPM, ha avanzado a una terapia más racional apoyado en las evidencias de pruebas clínicas de medicamentos frente a placebo y los últimos conocimientos en la neurobiología de estos trastornos, lo que no es expresión aún, de una terapéutica totalmente reconocida y universalmente aplicada, ni una teoría que explique globalmente la etiología y fisiopatología de este síndrome.

Por todo ello, es imprescindible un diagnóstico y actuación precoz para disminuir el impacto de la menstruación en la salud de la mujer. Las alteraciones menstruales generan de forma periódica una serie de cambios en la salud de la mujer, que no sólo afectan a su estado de salud a corto plazo sino que la repetición de la clínica a lo largo de los años podrá desencadenar lesiones a largo plazo por sensibilización metamérica.

Los criterios diagnósticos, según la DSM-V, comprenden la presencia de al menos cinco de los síntomas que se dicen a continuación, y al menos uno de ellos ha de ser alguno de los cuatro primeros:

- 1) tristeza, desesperanza o autodesaprobación;
- 2) tensión, ansiedad o impaciencia;
- 3) estado de ánimo marcadamente lábil, al que se añade llanto frecuente;
- 4) irritabilidad o enfado persistentes y aumento de los conflictos interpersonales;
- 5) pérdida de interés por las actividades habituales, a lo que puede asociarse un cierto distanciamiento en las relaciones sociales;
- 6) dificultad para concentrarse;
- 7) sensación de fatiga, letargia o falta de energía;
- 8) cambios acusados del apetito, que a veces pueden acompañarse de atracones o antojos por una determinada comida;
- 9) hipersomnia o insomnio;
- 10) sensación subjetiva de estar rebasada o fuera de control, y
- 11) síntomas físicos como hipersensibilidad o crecimiento mamario, dolores de cabeza o sensación de hinchazón o ganancia de peso, con dificultad para ajustarse la ropa, el calzado

o los anillos. También pueden aparecer dolores articulares o musculares, y paralelamente a este cuadro sintomático, pueden aparecer ideas de suicidio.

Además:

A. La mujer debe estar en edad fértil. En la mujer menopáusica (química o quirúrgica) se necesita cuantificar mediante análisis de sangre la fase lútea y folicular.

B. Las alteraciones interfieren acusadamente con el trabajo y las relaciones interpersonales.

C. La alteración no responde a una exacerbación de otro trastorno mental ya existente.

D. Los criterios A, B y C deben corroborarse en al menos dos ciclos sintomáticos consecutivos.

Todos estos síntomas deben haberse producido la mayoría de los meses del último año (al menos 2 meses consecutivos), y es definitoria su completa desaparición poco después del inicio de la menstruación. El patrón más típico parece ser el que se caracteriza por la aparición de los síntomas en la semana que antecede a la menstruación y su completa desaparición al segundo día de iniciarse ésta. De forma atípica, algunas mujeres también presentan síntomas en los días próximos a la ovulación; por tanto, el pequeño porcentaje de mujeres con ciclos menstruales más cortos puede que sólo se libere del cuadro sintomático 1 semana al mes.

Entre los diversos tratamientos propuestos hasta la fecha, algunos han demostrado ser

eficaces y otros no han demostrado eficacia clínica. El objetivo de este artículo es revisar la literatura sobre las opciones terapéuticas e identificar los tratamientos de eficacia clínica probada.

MÉTODO

Para esta revisión se realizaron búsquedas en el registro especializado de revisiones sistemáticas, narrativas y metaanálisis para el periodo comprendido entre 2000 y 2016. Se incluyen mujeres de cualquier edad que cumplen con los criterios de diagnóstico (DMS-V) para el síndrome premenstrual (SPM) o el trastorno disfórico premenstrual (TDPM). Se utilizan varias estrategias de búsqueda en las principales bases de datos de biomedicina MEDLINE, PUBMED, EMBASE,

LILACS y COCHRANE. Se considerará únicamente el tratamiento farmacológico del trastorno disfórico premenstrual. Se incluyeron búsquedas mediante las palabras claves siguientes:

(TRATAMIENTO) and “TRASTORNO DISFÓRICO PREMENSTRUAL” (TRATAMIENTO) and “SÍNDROME PREMENSTRUAL”

(TREATMENT) and “PREMENSTRUAL DYSPHORIC DISORDER” (SEROTONIN or SSRI) and (PMS or PMD or PMDD or LLPDD) (SEROTONIN or SSRI) and MENSTR*

(SEROTONIN or SSRI) and “PREMENSTRUAL SYNDROME” (SEROTONIN or SSRI) and “PREMENSTRUAL DYSPHORIA” (SEROTONIN or SSRI) and “PREMENSTRUAL DYSPHORIC DISORDER”

(SEROTONIN or SSRI) and “LATE LUTEAL PREMENSTRUAL DYSPHORIC DISORDER”

RESULTADOS

En el tratamiento de los síntomas premenstruales han sido probados una amplia gama de intervenciones terapéuticas. Sin embargo, pocos están respaldados por evidencia clínica. Por tanto, es imprescindible contar con una etapa de observación y seguimiento que nos oriente en la adecuada elección terapéutica.

Para mujeres que no cumplen los criterios para el trastorno disfórico premenstrual u otros trastornos físicos y psicológicos se recomienda comenzar con intervenciones conservadoras e individualizadas, incluyendo terapias psicoeducacionales y de apoyo dirigidas a comprender el problema y modificar el estilo de vida en el orden personal y familiar.

El ejercicio aeróbico produce la liberación de endorfinas en el sistema nervioso central y puede ayudar a disminuir los síntomas premenstruales, en especial los vinculados con el estado de ánimo depresivo y la retención de líquidos.

El aumento de los niveles plasmáticos de endorfinas asociado a la actividad física es el fundamento de esta indicación para quienes padecen TDPM. Si bien los estudios clínicos no encontraron una mayor correlación entre actividad física y mejoría afectiva, los estudios epidemiológicos validaron una correlación positiva entre ambos, tal como mejoría anímica con el aumento del ejercicio.

A menudo se recomienda cambios en la dieta como tratamiento para mejorar la sintomatología, éstos son una reducción de sal, azúcar, alcohol y cafeína y un aumento de hidratos de carbono. De éstos, sólo ha sido confirmada por un estudio controlado la eficacia del aumento de la ingesta de hidratos de carbono.

Se ha encontrado que una dieta alta en grasa y alimentos bajos en carbohidratos está asociada con SPM, y una dieta baja en proteínas y alta en carbohidratos consumidos durante la fase lútea reducen la sintomatología en mujeres con SPM en comparación con controles. También la administración de vitamina B6, y triptófano ha sido avalada por algunos estudios incluyendo un metaanálisis; y se fundamentan en que el primero actúa como cofactor y el último como precursor de la síntesis de serotonina.

Una revisión realizada sobre el uso de hierbas, vitaminas y minerales empleados en el tratamiento del trastorno disfórico premenstrual reveló sólo el calcio, a una dosis de 1gr/día, tenía una buena evidencia de efectividad (estadísticamente significativo). El calcio dio lugar a una reducción global del 48% en las puntuaciones de síntomas totales de la línea de base, en comparación con una reducción del 30% con placebo. Si bien, los autores señalaron que se requiere más investigación.

En casos con síntomas moderados a graves ha de ser considerada a la prescripción de psicofármacos, antidepresivos y ansiolíticos, y tratamientos hormonales tendentes a provocar la supresión de la ovulación.

Los ISRS son el tratamiento gold-standard para el trastorno disfórico premenstrual. Cada vez hay más evidencias de que el tratamiento intermitente con ISRS mejora significativamente los síntomas tanto físicos como psicológicos dentro de los primeros ciclos de tratamiento.

El tratamiento intermitente consiste en empezar a tomar el fármaco 14 días antes del comienzo de la menstruación y continuar hasta el inicio de la menstruación o poco después.

A diferencia de lo que ocurre en los trastornos del ánimo, en que se espera una respuesta entre 3-6 semanas de iniciado el tratamiento con ISRS, en el SPM/TDPM, el efecto ocurre dentro de los primeros días de exposición a la droga.

Esta rápida respuesta, es la base del esquema terapéutico intermitente de fase lútea de los ISRS. Si después de dos meses de tratamiento, no es efectivo, se debe iniciar el esquema continuo.

Hay interesantes estudios sobre la dosis mínima de utilidad, la forma de administración intermitente vs. permanente, y la comparación entre los ISRS entre sí.

En un metanálisis realizado el año 2008, se revisó en forma sistemática la evidencia acerca de los beneficios de los ISRS como tratamiento de síntomas relacionados con SPM severo y TDPM. Sertralina, fluoxetina y paroxetina fueron los ISRS más estudiados para SPM/TDPM. Todos ellos se asociaron a la mejoría de los síntomas y no existió diferencia significativa entre ellos.

En un estudio pionero Steiner estudia, a doble ciego, durante seis ciclos a 313 mujeres, administrándoles 20 mg/día fluoxetina, 60 mg/día fluoxetina y placebo. Todas fueron evaluadas con escalas de VAS (Visual Analog Scale) que cuantifica la tensión emocional, la irritabilidad y la distrofia. Se observó mejoría con ambas dosis de fluoxetina, pero menor proporción de efectos colaterales en el grupo de 20 mg/día. Estos resultados evidencian la efectividad sobre la sintomatología psicológica y física, así como también el rápido inicio de acción (sobre el cual escribimos *ad supra*).

La especulación sobre el uso intermitente se plantea por la larga vida media de la fluoxetina y la ausencia del síndrome de discontinuación que por este motivo presenta esta molécula, siendo el mismo investigador quien dos años más tarde evalúa los tratamientos permanentes vs. intermitentes. El estudio se desarrolla durante 3 ciclos, con dos grupos de 24 pacientes con TDPM cada uno, con y sin antecedentes psiquiátricos. Se demostró que el grupo de pacientes con antecedentes psiquiátricos tratadas en forma continua, respondió sintomatológicamente en un 66.7% de los casos versus el grupo sin antecedentes psiquiátricos tratado en forma intermitente, el cual respondió sintomatológicamente en un 70

% con menos presencia de efectos colaterales³⁶. Se interpreta que el tratamiento intermitente es solo posible en pacientes sin sintomatología psiquiátrica subyacente. Para estas es necesario un tratamiento contínuo o, mejor aún, el uso de moléculas de acción dual.

Recalquemos que la fluoxetina en dosis de 20 mg/día (e incluso con sólo 10 mg/día en algunos casos) se muestra como la droga de elección, no sólo por su efectividad y seguridad clínica sino también por sus características farmacocinéticas que nos permiten disminuir la posibilidad del síndrome de discontinuación de los ISRS, aún cuando se administre en forma intermitente. Además, la fluoxetina es la más segura ante la posibilidad de embarazo. Existen iguales resultados en los tratamientos continuos o intermitentes (cuando el TDPM es puro), mostrando siempre que la acción antidisfórica excede la acción antidepresiva, y su prescripción a largo plazo nos ayuda a evitar recaídas en el TDPM. Además, la respuesta terapéutica sobre la ansiedad a largo plazo (18 meses) fue suficientemente demostrada en trabajos posteriores.

Con sertralina hay una respuesta de aproximadamente del 60 % en un estudio efectuado a doble ciego con administración continua o intermitente y a dosis de 50 o 100 mg/día en distintas poblaciones. También hay interesantes estudios naturalísticos con buena respuesta en mayor cantidad de pacientes. Con citalopram se encuentra muy buena respuesta terapéutica a la droga en un estudio a doble ciego con una dosis de 20 mg/día en un plazo de 9 semanas. Con la administración continua de paroxetina, en dosis de 5 a 30 mg/día, se reporta un 50 % de efectos adversos ligados a disfunciones sexuales. Aun así, paroxetina demostró ser superior a la maprotilina y al placebo. También existen estudios con otras drogas antidepresivas, como la clorimipramina, observándose que la respuesta antidisfórica se obtiene con dosis menores que las utilizadas en trastornos depresivos. Recordemos que con esta droga se tienen efectos ansiolíticos a menor dosis y antiobsesivos a mayor dosis que la aprobada como antidepresiva. La venlafaxina es útil en TDPM y su efecto colateral de inducción de probable disfunción sexual parece disminuir con la utilización de dosis intermitentes. La desmetilvenlafaxina está sometida a aprobación por FDA para el tratamiento sintomático del TDPM y de la sintomatología de bochornos en climaterio. No tenemos aún experiencia sobre su uso.

Por otra parte, debido al componente ansioso del TDPM, también las benzodiacepinas han sido evaluadas para el tratamiento de este desorden. El alprazolam ha mostrado su eficacia

en un rango de dosis que oscila entre 0.25 mg - 5 mg/día durante 6 a 14 días previos a la menstruación. La sedación y la somnolencia son efectos colaterales frecuentes que limitan su uso, pero producen una significativa mejoría en el humor y en los síntomas físicos. El uso de ansiolíticos debe reservarse como terapia de combinación cuando las dosis de IRSS no son adecuadamente toleradas, o ante la presencia de actividad autónoma exagerada.

En cuanto al tratamiento hormonal, la eficacia demostrada por algunos de ellos ve limitado su uso por los efectos adversos, considerándose prioritario analizar la correlación riesgo beneficio para ser aplicados.

El uso de progesterona ha demostrado ser ineficaz en ensayos clínicos, y los anticonceptivos orales no han mostrado ser consistentemente efectivos en el tratamiento de TDPM; sobre todo los monofásicos pueden empeorar la disforia en algunas pacientes. Actualmente, se postula el régimen 24/2-4 de drospirenona y etinilestradiol, pero se requieren más estudios para evaluar la eficacia a largo plazo

El danazol (200-400 mg/día por seis ciclos) un agonista sintético parcial de los andrógenos que produce anovulación, y los agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) como laucoprolide (3,75 mg/mes por seis ciclos), goserelin e histreliol, que inducen una oforectomía médico-farmacológica, han demostrado ser eficaces en varios ensayos clínicos para el control del TDPM aunque con signos de virilización (hirsutismo, acné y agravamiento de la voz) para el danazol y riesgos por privación de estrógenos en los GnRH como atrofia urogenital, cefaleas, osteoporosis y enfermedad cardiovascular.

La espirolactona (25-100mg/día) como diurético ha mostrado eficacia en los ensayos clínicos para los síntomas somáticos como edemas y cefalea, aunque teóricamente por su efecto antiandrogénico también puede ser capaz de mejorar los síntomas emocionales cíclicos; y entre los Antiinflamatorios no esteroideos (AINE) el más utilizado han sido el naproxeno y ibuprofeno, sobre todo para el control de los síntomas somáticos dolorosos.

El placebo también ha demostrado ser eficaz como herramienta terapéutica en este trastorno. Muchos estudios controlados con placebo

muestran efecto placebo significativo en los síntomas premenstruales. En un estudio longitudinal realizado en 68 mujeres, Magos encontró una tasa de respuesta al placebo inicialmente fuerte, pero el efecto placebo disminuyó gradualmente. En un estudio reciente que incluyó 101 mujeres, Freeman observó en algunos pacientes con TDPM una mejora significativa y sostenida bajo medicación placebo, pero mayoría mostró una parcial o nula mejoría.

DISCUSIÓN

Una de las principales dificultades en la investigación y acción terapéutica es el hecho de que las definiciones del TDPM son diversas y los criterios de diagnósticos cambian con los años. En el DSM-V se sugieren criterios de TDPM (ya expuestos anteriormente) para ayudar a investigadores y clínicos en el diagnóstico correcto del síndrome. A pesar de la difusión de los criterios diagnósticos en clasificaciones internacionales de psiquiatría, este trastorno sigue siendo complejo y polimorfo.

La etiología del síndrome disfórico premenstrual es probablemente multifactorial. El TDPM parece surgir de diversos factores biológicos, tanto psicológicos como sociales, que son capaces de influir en el sistema nervioso central y sistema reproductor femenino, así como, en el sistema endocrinos.

La hipótesis de la desregulación de la serotonina es una de las etiopatogenias más estudiadas. La serotonina está estrechamente implicada en la expresión de la irritabilidad y la ira, y también en la aparición de los síntomas afectivos. Entre sus diversos efectos, los estrógenos aumentan la densidad de los receptores de serotonina y mejorar la sensibilidad a agonistas de la serotonina.

Generalmente, el enfoque terapéutico debe comenzar con un tratamiento no farmacológico: una buena relación médico-paciente; la información y la realización de un calendario diario de los síntomas; y asesoramiento sobre estilo de vida (limitación del estrés, dieta apropiada, ejercicio físico...). Si persisten los síntomas, ha de considerarse comenzar con un tratamiento farmacológico. El fármaco más eficaz son la ISRS. La administración intermitente de éstos constituye

la primera línea de tratamiento en TDPM moderada-severa.

El primer paso es aconsejar a los pacientes que modifiquen sus hábitos alimenticios mediante el aumento de los hidratos de carbono y reduciendo la ingesta de azúcar, sal, cafeína y alcohol. Estos cambios en la dieta deben ir acompañada de suplementos de calcio y magnesio y un aumento de la actividad física aeróbica, así como, intentar disminuir los niveles de estrés. Si los pacientes no responden a este enfoque durante dos o tres ciclos, se introduciría un ISRS. En términos de coste-efectividad, primeramente se debe dar de forma intermitente (en paciente sin patología psiquiátrica subyacente) durante la fase lútea y, si no se obtiene respuesta, se consideraría una dosis diaria. En caso de no respuesta al tratamiento antidepresivo, la introducción de la terapia con GnRH puede ser necesaria a pesar de los posibles efectos secundarios ya comentados anteriormente. La psicoterapia cognitivo-conductual, cuyo eficacia se ha demostrado en diversos estudios, se pueden proponer como terapia adyuvante.

En conclusión, el TDPM es un síndrome clínico complejo difícil de tratar. Sin embargo, una estrategia terapéutica bien definida debería permitir a la mayoría de las mujeres obtener alivio de sus síntomas.

CONCLUSIONES

Los síntomas premenstruales fisiológicos leves afectan a un 95% de las mujeres en edad reproductiva. Sin embargo, para aproximadamente el 5% de las mujeres, los síntomas son tan graves que sus vidas se ven completamente afectadas durante la segunda mitad de su ciclo; muchas de estas mujeres requieren tratamiento farmacológico. Este metanálisis ha demostrado la eficacia de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina para el tratamiento de los síntomas premenstruales graves. Esto hace que los ISRS sean considerados un tratamiento de primera línea eficaz y potencialmente aceptable para el TDPM.

La segunda línea de tratamiento consiste en la modificación del ciclo menstrual y debe considerarse sólo después de que todas las otras opciones de tratamiento han fallado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lopez Mato A, Illa G, Boullosa O, Márquez C, Vieitez A. Trastorno disfórico premenstrual. *Revista Chilena de Neuropsiquiatría* 2000;38(3):187-95
2. Lopez Mato A. Psicopatología de la mujer: En Lopez Mato A. *Psiconeuroinmunoen-docrinología I*. Editorial Polemos, 2002; pp381-401
3. Wyatt KM, Dimmock PW, O'Brien PMS. Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina para el síndrome premenstrual (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd.
4. Asociación Americana de Psiquiatría. (2013) . *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (5ª ed.)* . Arlington , VA: . American Psychiatric Publishing
5. Meir Steiner, MD, PhD. Premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: guidelines for management. *Journal of Psychiatry&Neuroscience*. Vol 25, no 5, 2000
6. Francesco Bianchi-Demicheli, Frank Lüdicke, Hervé Lucas, Didier Chardonens. Premenstrual dysphoric disorder: current status of treatment. *SWISS MED WKLY* 2002;132:574-578
7. Milewicz A, Jedrzejuk D. Premenstrual Syndrome: From Etiology to Treatment *Maturitas* 2006;55(Supl.1):47-54
8. SUBHASH C. BHATIA, M.D., and SHASHI K. BHATIA, M.D. Diagnosis and Treatment of Premenstrual Dysphoric Disorder. *Am Fam Physician*. 2002 Oct 1;66(7):1239-1249.
9. Liisa Hantsoo C. Neill Epperson. Premenstrual Dysphoric Disorder: Epidemiology and Treatment. *Curr Psychiatry Rep*. 2015 Nov; 17(11): 87.
10. Wurtman JJ, Brzezinski A, Wurtman RJ, Laferrere B. Effect of nutrient intake on premenstrual depression. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:1228-34.
11. Thys-Jacobs S, Starkey P, Bernstein D, Tian J. Calcium carbonate and the premenstrual syndrome: effects on premenstrual and menstrual symptoms. Premenstrual Syndrome Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:444-52
12. Whelan AM, Jurgens TM, Naylor H. Herbs, vitamins and minerals in the treatment of premenstrual syndrome: a systematic review. *Can J Clin Pharmacol* 2009; 16(3): e407-29
13. Shah N, Jones JB, Aperi J. Selective Serotonine Reuptake Inhibitors for Premenstrual Syndrome and Premenstrual Dysphoric Disorder. *Obstet Gynecol* 2008; 111(5): 1175-82.
14. Halbreich U, Bergeron R, Yonkers K, Freeman EE, Stout A. Efficacy of Intermittent, Luteal Phase Sertraline Treatment of Premenstrual Dysphoric Disorder. *Obst Gynecol* 2002; 100(6): 1219-29
15. Expert Review of Clinical Pharmacology. Treatment of Premenstrual Dysphoric Disorder: Therapeutic Challenges. Volume 9, Issue 4, 2016
16. Endicott J, McLaughlin TP, Grudzinski AN. Comparison of managed care changes among patients treated with selective serotonin reuptake inhibitors for premenstrual dysphoric disorder. *J Clin Psychiatry* 2003;64(12):1511-6.
17. Steiner M, Steinberg S, Stewart D, Carter D, Berger C, Reid R, Grover D, Streiner D. Fluoxetine in the treatment of premenstrual dysphoria. *N Engl J Med* 1995;332:1529-34
18. Steiner M, Korzekwa M, Lamont J, Wilkins A. Intermittent fluoxetine dosing in the treatment of women with premenstrual dysphoria. *Psychopharmacol Bull* 1997;33(4):771-4
19. Cohen L, Soares C, Lyster A, Cassano P, Brandes M, Leblanc G. Efficacy and tolerability of premenstrual use of venlafaxine (flexible dose) in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2004;24(5):540-3 46
20. Freeman EW, Rickels K, Yonkers KA, Kunz NR, McPherson M, Upton GV. Venlafaxine in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *Obstet Gynecol* 2001;98:737-44
21. Emilio Alba Verdecia;1 Manuel Cenden Rosa;2 Elsa Pérez Fonseca;3 Silvia Santos Cedeño. Treatment of pre-menstrual syndrome towards the advance in the knowledge of its-physiopathology. *Multimed* 2005; 9(4)

22. WENDY S. BIGGS, MD, ROBIN H. DEMUTH, MD, Premenstrual Syndrome and Premenstrual Dysphoric Disorder Am Fam Physician. 2011 Oct 15;84(8):918-924
23. Deeny M, Hawthorn R, McKay HD. Low dose danazol in the treatment of the premenstrual syndrome. Postgrad. Med J 1991; 67:450-4.
24. Gilmore DH, Hawthorn RJ, Hart DM. Danol for premenstrual syndrome:a preliminary report of a placebo-controlled doubleblind study. J Int. Med Res. 1985;13:129-130.
25. Sarno AP, Jr., Miller EJ, Jr., Lundblad EG. Premenstrual syndrome: beneficial effects of periodic, low-dose danazol. Obstet Gynecol 1987;70:33-6.
26. Wyatt KM1, Dimmock PW, Ismail KM, Jones PW, O'Brien PM. The effectiveness of GnRHa with and without 'add-back' therapy in treating premenstrual syndrome: a meta analysis. BJOG. 2004 Jun;111(6):585-93.
27. Freeman EW, Rickels K. Characteristics of placebo responses in medical treatment of premenstrual syndrome. Am J Psychiatry 1999;156:1403-8.
28. Limosin F, Ades J. Psychiatric and psychological aspects of premenstrual syndrome. Encephale 2001;27:501-8.
29. Dimmock PW, Wyatt KM, Jones PW, O'Brien PM. Efficacy of selective serotonin- reuptake inhibitors in premenstrual syndrome: a systematic review. Lancet 2000;356:1131-6.