



UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA
FACULTAD DE MEDICINA

Factores Predictores de Morbilidad y Mortalidad derivados de las Técnicas de Reducción de Volumen Pulmonar Endoscópico en el Tratamiento del Enfisema Pulmonar Severo



AUTOR: Héctor Manuel González Expósito
DIRECTOR: Dr. Javier Flandes Aldeyturriaga
Codirector: Dr. Isidro González Martín

AÑO 2015

*“Allí donde están vuestras aspiraciones, vuestro trabajo, vuestros amores,
allí está el sitio de vuestro encuentro cotidiano con Cristo.
Es en medio de las cosas más materiales de la tierra donde debemos santificarnos,
sirviendo a Dios y a todos los hombres.
En la línea del horizonte, hijos míos, parecen unirse el cielo y la tierra.
Pero no, donde de verdad se juntan es en vuestros corazones, cuando vivís
santamente la vida ordinaria...”*

*San Josemaría Escrivá de Balaguer, de la homilía
Amar al mundo apasionadamente, 8-X-1967*

AGRADECIMIENTOS

A Isabel, mi esposa, mi amor para siempre, gracias a ti he crecido como persona en todos los aspectos de la vida y me has dado fortaleza y seguridad para afrontarlo todo. Te quiero para siempre.

A mi Director de tesis, el Dr Javier Flandes Aldeyturriaga, por ser mi maestro, amigo y ejemplo de superación y santificación en la profesión médica. Por su inestimable experiencia y por su compromiso en este proyecto.

Al Dr. Isidro González Martín, por su apoyo y ánimo en la consecución de la tesis.

A Juancar, Laura y familia del "Hostal Prosperidad" que me han acogido en su casa durante mis estancias en Madrid. Compadres, verdaderos amigos y ayuda en el camino.

Al personal de la Unidad de Broncoscopia y Neumología Intervencionista del Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Al Dr. Felipe Campo y la Dra. María Somiedo por su sacrificio y colaboración en este trabajo. Al Dr. Iker Fernández, Fina, Susi y Nieves por su hospitalidad y cariño durante estos años.

Al Dr. Aurelio Wangüemert, mi fiel y gran compañero en lo profesional y en lo personal. Mi colega y punto de apoyo para el desarrollo de la Neumología Intervencionista en nuestro hospital.

A mis mejores y queridos amigos, Vicente, Acaimo, Arancha, Ana Moscoso, Miguel Ángel y Jorge por su compañía, ejemplo de vida y ser reclamo de Otro.

A mis padres por su constancia, apoyo, paciencia y sacrificio durante estos años.

A mi segunda madre Mari (D.E.P) por su ejemplo de lucha en la vida a pesar de las circunstancias.

A Don Guissanni, por el carisma transmitido y ser padre de todos nosotros.

*Por ti, Isabel,
ofrezco todo el sacrificio de este trabajo.*

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

- **EPOC:** Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.
- **alfa1-PI:** Inhibidor de la alfa1-proteasa.
- **IBERPOC:** Estudio epidemiológico de la EPOC en España.
- **PIB:** Producto Interior Bruto.
- **IMC:** Índice de masa corporal.
- **TC:** Tomografía axial computerizada.
- **TCAR:** Tomografía computerizada de alta resolución.
- **FVC:** Capacidad vital forzada
- **FEV₁:** Volumen espiratorio máximo en el primer segundo.
- **VT:** Volumen corriente.
- **RV:** Volumen residual.
- **FEV₁/FVC:** Flujo en el primer segundo de una maniobra de capacidad vital forzada.
- **PEF:** Pico máximo de flujo.
- **FEF₂₅₋₇₅ :** Flujo promedio en la media del volumen espiratorio forzado.
- **MMEF:** Velocidad de flujo forzado de mitad de la espiración.
- **FRC:** Capacidad residual funcional.
- **TLC:** capacidad pulmonar total.
- **PEEP:** Presión autopositiva de final de espiración.
- **Raw:** Resistencia de la vía aérea.
- **DLCO:** Capacidad de difusión del monóxido de carbono.
- **FRC:** Hiperinsuflación crónica en posición de reposo respiratorio.
- **CVRS:** Calidad de vida relacionada con la salud.
- **GOLD:** Global Obstructive Lung Disease.
- **TM6M:** Test de marcha de 6 minutos.
- **BODE:** Predictor de riesgo de muerte en pacientes con EPOC.
- **SGRQ:** Escala St. George's Respiratory Questionnaire.
- **SABA:** Agonistas β 2-adrenérgicos de acción corta.
- **LABA:** Agonistas β 2-adrenérgicos de acción larga.
- **SAMA:** Anticolinérgicos acción corta.
- **LAMA:** Anticolinérgicos acción prolongada.
- **CI:** Corticoide inhalado.
- **IPDE-4:** Inhibidor de la Fosfodiesterasa 4.
- **mMRC:** Escala modificada del Medical Research Council.
- **CAT:** COPD Assessment Test
- **SGRQ-C:** Versión mejorada del St. George's Respiratory Questionnaire.

- **CRVP:** Cirugía de Reducción de Volumen Pulmonar.
- **NETT:** National Emphysema Treatment Trial.
- **TP:** Trasplante Pulmonar.
- **PaCO₂:** Presión arterial de CO₂.
- **ISHLT:** International Society for Heart and Lung Transplantation.
- **FQ:** Fibrosis Quística.
- **VENT:** Endobronchial Valve for Emphysema Palliation Trial.
- **IBV :** Válvulas Spiration.
- **LD :** Dosis bajas.
- **HD:** Dosis altas.
- **RVPe :** Reducción de volumen pulmonar endosómico.
- **GesEPOC:** Guía Española de manejo del EPOC.
- **DE:** Desviación estándar.
- **%KCO basal:** Porcentaje de la difusión corregida por volumen alveolar.
- **postBD:** Postbroncodilatador.
- **RQVP:** Reducción quirúrgica del volumen pulmonar.
- **IPA:** Índice de paquetes-año.
- **HTA:** Hipertensión arterial
- **LSD:** Lóbulo superior derecho.
- **LM:** Lóbulo medio.
- **LID:** Lóbulo inferior derecho.
- **LSI:** Lóbulo superior izquierdo.
- **LII:** Lóbulo inferior izquierdo.
- **SEPAR:** Sociedad Española del Aparato Respiratoria.
- **L:** Litros.
- **DS:** Desviación estándar.
- **ANOVA:** Análisis de la varianza.

ÍNDICE

1. JUSTIFICACIÓN E INTRODUCCIÓN	7
EL ENFISEMA PULMONAR	8
1.1 Patogenia del enfisema	9
1.2 Historia natural del enfisema	11
1.3 Prevalencia	12
1.4 Clínica y exploración física	12
1.5 Técnicas de imagen	13
1.6 Pruebas de función pulmonar respiratoria	14
1.7 Pronóstico de la enfermedad	18
1.8 Tratamiento médico del enfisema pulmonar	20
1.9 Medición de la disnea	23
1.10 Valoración de la calidad de vida	25
1.11 Cirugía de Reducción de Volumen Pulmonar (CRVP)	27
1.12 Trasplante pulmonar en el enfisema severo	28
1.13 Tratamiento endoscópico del enfisema	30
1.13.1 Válvulas endobronquiales unidireccionales	32
1.13.1.1 Válvulas Zephyr	32
1.13.1.2 Válvulas Spiration (IBV)	36
1.13.2 Espuma selladora	40
1.13.3 Coils	44
1.13.4 Otros dispositivos menos empleados	47
HIPÓTESIS DE TRABAJO	53
2. OBJETIVOS	55
2.1 OBJETIVO PRIMARIO	55
2.2 OBJETIVO SECUNDARIO	55
3. PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS	57
3.1. Selección de pacientes	59
3.1.1 Criterios de inclusión	59
3.1.2 Criterios de exclusión	59
3.2 Diseño	60
3.2.1 Selección de la técnica de RVPe	60
3.2.2 Procedimiento	61
3.2.2.1 Colocación de válvulas endobronquiales	62
3.2.2.2 Colocación de la espuma selladora	62
3.2.2.3 Colocación de los Coils	63
3.2.3 Protocolo terapéutico antes del procedimiento	64
3.2.4 Protocolo terapéutico durante el procedimiento	65
3.2.5 Protocolo terapéutico tras el procedimiento	65

3.3 Variables y recogida de datos	66
3.3.1 Variables independientes	67
3.3.2 Variables dependientes	69
3.4 Análisis estadístico	70
3.4.1 Estadística descriptiva	70
3.4.2 Estadística analítica	70
ANEXO 1: Consentimiento informado Válvulas Spiration® IBV	72
ANEXO 1: Consentimiento informado Válvulaz Zephyr® EBV	74
ANEXO 1: Consentimiento informado Espuma selladora	76
ANEXO 1: Consentimiento informado Coils	78
ANEXO 2: Cuestionario Respiratorio St. George	80
ANEXO 3: Hoja de recogida de datos basales	87
ANEXO 4: Hoja de recogida de datos de seguimiento	89
4. RESULTADOS	92
4.1 RESULTADOS DE ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA	93
4.1.1 Características clínicas	93
4.1.2 Características radiológicas	94
4.1.3 Características de los dispositivos implantados	97
4.1.3.1 Válvulas	98
4.1.3.2 Espuma selladora	99
4.1.3.3 Coils	100
4.1.4 Características funcionales basales y calidad de vida	100
4.2 RESULTADOS DE ESTADÍSTICA ANALÍTICA	105
4.2.1 Evolución de los parámetros funcionales respiratorios y calidad de vida	105
4.2.2 Factores pronósticos que influyeron en la presencia de complicaciones	119
4.2.3 Factores pronósticos que influyeron en la mortalidad	121
5. DISCUSIÓN	125
6. CONCLUSIONES	134
7. BIBLIOGRAFÍA	137

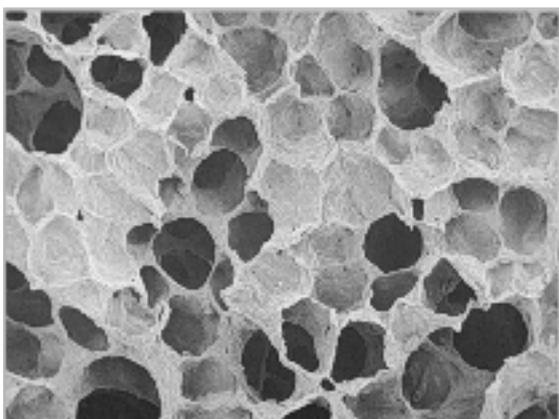
1. JUSTIFICACIÓN E INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1. EL ENFISEMA PULMONAR

El enfisema pulmonar puede ser definido como el agrandamiento anormal y permanente de los espacios aéreos distales a los bronquios terminales, acompañado de destrucción de sus paredes, sin fibrosis obvia¹. La inclusión de este último requisito es algo discutido ya que estudios recientes demuestran que en el enfisema también puede existir un proceso de remodelado del tejido con incremento neto del colágeno intersticial^{2,3}.

Es un concepto histológico siendo la alteración anatomopatológica básica la destrucción del parénquima pulmonar (paredes alveolares y lecho capilar), con pérdida de unidades alveolo capilares (imagen 1). Existe, además una pronunciada pérdida de la capacidad de retracción elástica de dicho parénquima.



Parénquima pulmonar normal

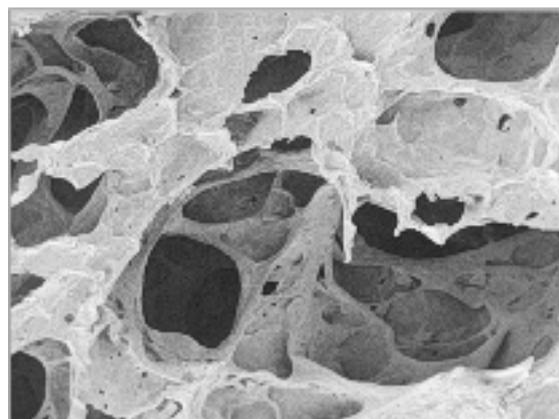


Imagen 1. Enfisema Pulmonar

Constituye la lesión principal del parénquima pulmonar en la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), identificándose tres tipos principales de enfisema:

- **Enfisema Centrolobulillar o Centroacinar:** Es la forma más común de enfisema y se asocia de forma clara al consumo de tabaco. La destrucción se produce alrededor de los bronquiólos respiratorios, predominantemente a nivel del tejido acinar proximal.

- **Enfisema Paraseptal:** Esta forma de enfisema también está relacionada con el consumo de tabaco y se caracteriza por la afectación de las áreas distales del acino lo que explica su localización predominantemente subpleural.
- **Enfisema Panacinar o Panlobulillar:** la destrucción afecta a todo el acino. Este tipo de enfisema es característico del déficit homocigoto de alfa-1-antitripsina, aunque también se presenta en fumadores.

El acino está integrado por todo el tejido distal al bronquiolo terminal y comprende tres o más generaciones de bronquiólos respiratorios, seguidos por los conductos alveolares, los sacos alveolares y los alvéolos.

1.1. Patogenia del enfisema.

La alteración patogénica fundamental aceptada en el enfisema es un desequilibrio entre los factores elastolíticos y antielastolíticos en el interior del pulmón.^{4,5} El pulmón posee la capacidad enzimática de reponer y reparar las proteínas estructurales dañadas, y existe normalmente un recambio lento de elastina y colágeno.

La **elastina pulmonar** permanece constante cuando es protegida con normalidad frente a sustancias que la degradan como son:

- **Elastasa derivada de los neutrófilos:** Además de la elastina y el colágeno también degrada un amplio espectro de proteínas que incluye fibronectina, inmunoglobulinas, componentes del complemento, factores de la coagulación y las glucoproteínas que forman el tejido conectivo intersticial del pulmón. El neutrófilo es probablemente la fuente más importante de elastasa en el enfisema. El humo del cigarrillo aumenta la cantidad de neutrófilos en sangre, y en tejido pulmonar, siendo detectados por el lavado broncoalveolar y además produce activación de los mismos aumentando la liberación de elastasa.^{6,7} El tabaquismo es el más importante de los factores que influyen en el desarrollo del **enfisema**; de hecho muchos de los otros factores simplemente representan modificadores de la respuesta del huésped al humo del cigarrillo. A pesar de estas observaciones se ha calculado que sólo el 10% al

20% de los fumadores desarrollarán EPOC sintomática por lo tanto, está claro que en muchos casos participan factores distintos al tabaquismo.^{8,9}

- **Elastasa derivada de los macrófagos.** Otras proteinasas y elastasas también pueden desempeñar un papel en la patogenia del enfisema.¹⁰ Los fumadores muestran cantidades muy elevadas de macrófagos alveolares, en los cuales está aumentada la actividad metabólica y elastolítica.^{11, 12}

Sustancias que protegen la **elastina pulmonar**:

- **Inhibidor de la alfa1-proteasa (alfa1-PI)**, es decir, **alfa1-antiproteasa** y otras antiproteasas circulantes y producidas localmente. El nivel y la movilidad electroforética del alfa1-PI son determinados por variaciones del genotipo que alteran el fenotipo de la proteína y existen más de 60 de estas variantes. La mayoría de los fenotipos se asocian con niveles sanguíneos normales de alfa1-PI; sin embargo, los pacientes que tienen los fenotipos ZZ, SZ y SS pueden presentar niveles muy bajos de alfa1-globulina (del 10% o menos) y aquellos que tienen los fenotipos heterocigotos MZ y MS pueden mostrar una disminución leve o moderada (60 a 80% del normal). **La deficiencia del inhibidor de la alfa1-proteasa** y su asociación con enfisema fue descrita inicialmente por Eriksson¹³ en 1964. Alrededor del 90% de la actividad antiproteolítica del suero se asocia con la fracción de alfa1-globulina y solo el 10% con la alfa2-globulina¹⁴. Otros inhibidores que pueden jugar algún papel son **alfa2-macroglobulina**¹⁵ o **inhibidor de la proteinasa del moco bronquial**.

El pulmón posee la capacidad enzimática de reponer y reparar las proteínas estructurales dañadas mediante la enzima **lisiloxidasa**, que cataliza el enlace cruzado de colágeno y elastina. Sobre esta sustancia el humo de cigarrillo tiene un claro efecto nocivo.

La inflamación neutrofílica y los macrófagos activados son la principal fuente generadora de radicales de oxígeno. En los fumadores no sólo aumenta la formación de radicales libres sino que disminuye la capacidad antioxidante circulante y en el pulmón. Entre las moléculas antioxidantes que sufren depleción en el plasma se encuentra el ácido ascórbico, el alfatocoferol, la vitamina E y el betacaroteno¹⁶, también se observa disminución del glutatión en los macrófagos alveolares. La prueba de un aumento de la

agresión oxidativa en los fumadores es sustentada por el hallazgo de niveles elevados de peróxidos lipídicos en el plasma.¹⁷

El daño oxidativo inducido por el humo del cigarrillo también puede deteriorar la actividad de antielastasa del inhibidor de la proteinasa del moco bronquial de bajo peso molecular. Es probable que la concentración de sustancias oxidantes en el pulmón sea mucho mayor en el intersticio, donde los niveles de los componentes del humo y la cantidad de leucocitos activados son máximos. Dado que este es el sitio de lesión inducido por la elastasa¹⁸, es aquí que la inactivación del alfa1-PI tendría el efecto más nocivo.

Si bien la mayoría de las comprobaciones experimentales y clínicas sustentan un desequilibrio de la relación entre los factores antiproteolíticos y proteolíticos como factor fundamental en la génesis del enfisema, no existe aún ninguna explicación de por qué solo un subgrupo de fumadores desarrollan un enfisema sintomático.

1.2 Historia natural del enfisema.

Una de las formas de evaluar los factores que aumentan el riesgo de desarrollar EPOC sintomática es medir la caída del FEV₁ (volumen espiratorio máximo en el primer segundo) en un período que abarque muchos años en grupos poblacionales grandes, y determinar que elementos caracterizan a los pacientes que presentan una caída acelerada de la función pulmonar^{19, 20, 21}. Después de los 30 años más o menos, los no fumadores sanos muestran una caída anual casi lineal del FEV₁ de entre 10 y 35 ml., que refleja la disminución del retroceso elástico pulmonar. Los fumadores muestran una caída exagerada (30 a 70 ml/año) y la tasa aumenta con la intensidad del tabaquismo^{22, 23}

El otro elemento predictivo importante de un deterioro rápido de la función pulmonar observado en estudios longitudinales, es el estado de la función al comienzo del estudio; los pacientes que tienen valores de FEV₁ más bajos al comienzo muestran un deterioro más rápido, aún cuando se realice el ajuste según la cantidad fumada y otros factores de riesgo potencial. Este importante fenómeno, denominado “efecto de carrera de caballos”, indica simplemente que los individuos cuya función pulmonar está deteriorada por cualquier razón corren un riesgo mayor de desarrollar EPOC sintomática²⁴.

1.3 Prevalencia

El estudio epidemiológico de la EPOC en España (IBERPOC) ha demostrado que en nuestro medio la prevalencia de obstrucción crónica al flujo aéreo en la población general es de 9.1% en edades comprendidas entre los 40 y los 70 años, con una relación varón/mujer de 4.1²⁵. La prevalencia de la EPOC está directamente ligada a la del tabaquismo, que en nuestro país son fumadores el 33,7% de los españoles mayores de 16 años, apreciándose un incremento del hábito tabáquico en las mujeres, principalmente en edades comprendidas entre los 16 y 25 años²⁶. En España la EPOC representa la cuarta causa de mortalidad, con una tasa global de 33 por 100.000 habitantes, que se eleva al 176 por 100.000 habitantes en los sujetos mayores de 75 años. Junto con los trastornos cerebrovasculares, es el proceso no quirúrgico cuya atención hospitalaria genera mayor coste²⁷. Globalmente los gastos derivados de la EPOC equivalen al 0,2% del producto interior bruto (PIB).

En Canarias, según el estudio de prevalencia de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOCAN), la prevalencia cruda de EPOC fue del 7.4% (8.4% en Gran Canaria (IC 95%: 6.4-10.6) y 6.1% en Tenerife (IC 95%: 3.8-8.8), $p = 0.162$). La prevalencia ajustada por edad, género y estatus de fumador fue del 7.3% (IC 95%: 5.5-9.5). La proporción de varones diagnosticados de EPOC fue mayor que la de mujeres (8.7% [IC 95%: 5.8-12.7] vs. 6.3% [IC 95%: 4.7-8.4], $p = 0.134$)²⁸

1.4 Clínica y exploración física.

El paciente con EPOC es o ha sido fumador durante un tiempo prolongado y refiere el inicio de síntomas alrededor de los 45-50 años.

La tos y la expectoración, preferentemente matutinas y la disnea progresiva son los síntomas más frecuentes en la EPOC. También son frecuentes las infecciones respiratorias recurrentes durante el invierno. La tos crónica, que con frecuencia es productiva y de predominio matutino, está presente en la mayoría de los pacientes y domina en ocasiones el cuadro clínico, a pesar de que no guarda relación con el déficit funcional.

La disnea constituye el síntoma principal de la EPOC , aunque puede ser percibida de forma desigual por pacientes diferentes con el mismo grado de limitación del flujo aéreo, especialmente en los de mayor edad²⁹ . La disnea aparece en las fases más avanzadas de la enfermedad, se desarrolla de forma progresiva y puede llegar a limitar las actividades de la vida cotidiana.

Los pacientes con EPOC grave suelen presentar disnea progresivamente invalidante, complicaciones asociadas (edema periférico, cor pulmonale crónico) y episodios de exacerbación aguda con o sin insuficiencia respiratoria. Los signos de la exploración clínica son poco expresivos en la enfermedad leve - moderada. En la EPOC grave la espiración alargada y la presencia de sibilancias son signos inespecíficos de obstrucción bronquial, aunque el grado de obstrucción al flujo aéreo no puede predecirse por los signos o los síntomas³⁰. En la EPOC grave existen signos más llamativos y persistentes: hiperinsuflación crónica del tórax, presencia de roncus en la espiración forzada, disminución del murmullo vesicular, pérdida progresiva de peso, cianosis central, temblor y somnolencia en relación con la encefalopatía hipercápnica en las exacerbaciones, edema periférico, ingurgitación yugular y signos de sobrecarga ventricular derecha, aunque estos últimos pueden estar enmascarados por la hiperinsuflación.

Recientemente se ha comprobado que el estado nutricional está asociado a la supervivencia de los pacientes con EPOC. Por tanto, se recomienda su valoración periódica empleando el índice de masa corporal (IMC=peso en kg./altura en m²). Un valor de IMC inferior a 25 kg/m² se ha asociado a mayor mortalidad³¹

1.5 Técnicas de imagen

- **Radiología estándar de tórax** anteroposterior y lateral: Se realiza en inspiración máxima y proporciona información sobre configuración general del tórax, permitiendo la mejor apreciación de la hiperinsuflación, que es el más objetivo y reproducible hallazgo de enfisema, aplanamiento de diafragmas, horizontalización de costillas, aumento del diámetro anteroposterior, aumento del espacio claro retroesternal, aumento de la cifosis dorsal y de la curvatura del esternón. La cúpula del diafragma suele estar justo por debajo del cruce de la sombra del arco posterior

de la décima costilla con el arco anterior de la sexta costilla. También permite valorar la destrucción parenquimatosa al ver áreas de hiperclaridad o hiperlucencia con disminución del calibre y rápida atenuación de las estructuras vasculares periféricas causado por la oligohemia e hiperinsuflación. Se pueden ver bullas y áreas de pulmón comprimido.

- **Tomografía axial computerizada (TC):** La tomografía computerizada de alta resolución (TCAR) es el procedimiento no invasivo más rentable para el diagnóstico *in vivo* de enfisema. Permite diferenciar enfisema centroacinar, panacinar y acinar distal. Es la mejor técnica para la valoración de la severidad y distribución del enfisema.

- *Enfisema Centrolobulillar o Centroacinar:* Se presenta como múltiples pequeñas áreas redondeadas de baja atenuación pulmonar, de varios milímetros a un centímetro de diámetro, distribuidas en los campos pulmonares con predominio en lóbulos superiores. De forma características, estas áreas hiperlucientes rodean las ramas de las arterias centrolobulares.
- *Enfisema Paraseptal:* De localización subpleural; las áreas de enfisema paraseptal de diámetro superior a 1 cm se denominan bullas.
- *Enfisema Panlobular:* Distribución difusa o predominio en lóbulos inferiores.

- **Gammagrafía pulmonar de ventilación y perfusión:** La realización de una gammagrafía pulmonar de perfusión (macroagregados de albumina marcada con Tc99m junto con la de ventilación (gas xenón marcado), con varias proyecciones, proporciona una adecuada evaluación de las desigualdades de ventilación-perfusión, permitiendo una óptima valoración de la heterogenidad de la afectación.³²

1.6 Pruebas de función pulmonar en el enfisema.

El enfisema se caracteriza por el desarrollo de obstrucción al flujo aéreo, relacionado con la pérdida del soporte mecánico de las vías aéreas por daño en los tejidos del parénquima circundante, lo que conduce al colapso de la vía aérea. Además hay una pérdida del retroceso elástico que conduce a la hiperinsuflación del pulmón y una disminución progresiva del volumen corriente (VT), aumento del volumen residual (RV) y disminución de la capacidad vital forzada (FVC). La disminución de los tabiques alveolares

origina una disminución de la capacidad de difusión. La suma de la obstrucción bronquial, destrucción de tabiques alveolares y la distribución desigual de estas lesiones desencadena una alteración en el intercambio de gases.

Al final, al progresar la enfermedad se disminuye la capacidad del esfuerzo, produciendo disnea a menores esfuerzos.

a. Flujo espiratorio. El flujo espiratorio puede medirse como flujo pico (pico máximo de flujo PEF), flujo en el primer segundo de una maniobra de capacidad vital forzada (FEV_1), flujo promedio en la media del volumen espiratorio forzado (FEF_{25-75} , antes denominado velocidad de flujo forzado de mitad de la espiración-MMEF) o tasas de flujo instantáneo en diferentes porcentajes de la FVC ($V_{máx50}$, $V_{máx25}$). Todas estas medidas están disminuidas en los pacientes que tienen EPOC. El FEV_1 tiene la ventaja de ser el más reproducible en un individuo dado.

b. Volúmenes pulmonares:

- *El volumen residual (VR)* aumenta en los enfisematosos inicialmente y lo hace progresivamente a medida que la enfermedad empeora, pudiendo relacionarse con el cierre prematuro de las vías aéreas en las bases pulmonares incluso en pacientes aún asintomáticos.³³

- *La capacidad residual funcional (FRC)* aumenta y obedece a dos mecanismos, el primero de los cuales es la disminución del retroceso elástico. El segundo mecanismo es la hiperinsuflación dinámica resultante del aumento de la resistencia espiratoria y de la fase espiratoria prolongada del ciclo respiratorio³⁴. Los pacientes que tienen EPOC pueden espirar a lo largo de su curva flujo espiratorio máximo-volumen e inspirar antes de que el pulmón y la pared torácica alcancen su volumen de reposo estático y mientras la presión alveolar sigue siendo positiva³⁵. Este fenómeno el cual ha sido denominado “auto PEEP” (es decir presión autopositiva de final de espiración) o “PEEP intrínseca” y tiene algunas consecuencias fisiológicas importantes. El aumento de la presión intratorácica puede afectar adversamente el retorno venoso hacia el lado derecho del corazón y la hiperinsuflación coloca a los músculos inspiratorios tanto en una desventaja mecánica como en una longitud más corta de la óptima en su curva longitud-tensión. Del lado positivo, la hiperinsuflación dilata las vías aéreas intraparenquimatosas y disminuye el trabajo contra la resistencia de la respiración.

- *La capacidad pulmonar total (TLC)* está aumentada en el enfisema. La TLC viene determinada por el equilibrio entre los músculos inspiratorios para acortarse y el retroceso hacia adentro del pulmón y la pared torácica. Se considera que el aumento de la TLC en pacientes con EPOC se debe a una disminución del retroceso elástico. También es posible que puedan desarrollarse cambios adaptativos en los músculos inspiratorios a consecuencia de la hiperinsuflación crónica.

Estos tres volúmenes no pueden derivarse de la espirometría simple porque todos ellos incluyen en su cálculo el valor de VR. El volumen residual se puede medir por:

1. Técnica de dilución de gases inertes (generalmente helio) que mide el volumen total de aquellas unidades que están en contacto con la vía aérea.
2. Pletismografía corporal que mide todo el gas intratorácico esté o no en contacto con la vía aérea. Además permite medir al mismo tiempo la resistencia de la vía aérea (Raw).

c. Capacidad de difusión: La capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO) tiene su indicación para el diagnóstico diferencial del enfisema pulmonar, así como en todos los casos de EPOC moderada y grave. El enfisema pulmonar presenta una reducción del valor de la DLCO por reducción inicial del área de intercambio, reducción del lecho capilar pulmonar y limitación del mezclado intrapulmonar de gases. La DLCO es la mejor prueba funcional de diagnóstico y valoración del enfisema pulmonar³⁶ y la que mejor se correlaciona con la gravedad del mismo (valor "r" entre 0.57 y 0.91). Al igual que el FEV₁, desciende progresivamente en el tiempo como consecuencia de la progresión de la enfermedad e incluso puede detectar casos de enfisema que mantienen valores normales en la espirometría.

d. Bases fisiopatológicas del empeoramiento funcional del enfisema.

El agrandamiento persistente de los espacios aéreos distales a los bronquiólos terminales como consecuencia de la destrucción de tabiques alveolares, que sucede en el enfisema, comporta unos cambios fisiológicos que influyen de manera significativa en la función pulmonar:

- 1) La primera consecuencia fisiológica de esta anomalía es una pérdida de la retracción elástica del pulmón que se refleja en una desviación hacia la izquierda de la curva de presión-volumen (P-V).

- 2) La pérdida de retracción elástica de los pulmones da lugar a una disminución de la presión alveolar (de la Pst 8 cm, que con la Ppl 30 cm de H₂O= 38 Palv) que con la pérdida del anclaje de las vías aéreas reducen su calibre y como consecuencia se produce una disminución del Flujo Espiratorio Máximo.³⁷
- 3) En estadios avanzados el enfisema se asocia a veces a enfermedad intrínseca de las vías respiratorias lo cual contribuye también a la obstrucción^{38,39}. En resumen un flujo espiratorio bajo condiciona atrapamiento aéreo por la constante de tiempo alargada de las unidades alveolares afectas. En consecuencia se produce una hiperinsuflación dinámica y de ahí que se genere una presión intrínseca positiva al final de la espiración alveolar (PEEP).⁴⁰
- 4) La pérdida de la retracción elástica y la hiperinsuflación dinámica conducen a un incremento del volumen pulmonar y esto pone a los músculos respiratorios en una situación mecánica desventajosa.
- 5) La mecánica efectiva del diafragma es reducida por los múltiples efectos de la hiperinsuflación afectando tanto a su longitud como a su geometría:
 - i) Primeramente la longitud del diafragma se reduce con la hiperinsuflación crónica en posición de reposo respiratorio (FRC)⁴¹, colocándolo en un lugar menos favorable en la curva longitud-tensión. Dicho fenómeno se denomina adaptación a la longitud. Como consecuencia se produce un desplazamiento de toda la curva longitud-tensión hacia un acortamiento de la longitud.
 - ii) En segundo lugar en los pacientes con hiperinsuflación crónica, la zona de aposición del diafragma (que es la zona directamente apoyada en la caja torácica inferior representado en posición sedente un 30% del total de la superficie de la caja torácica) está marcadamente reducida. También puede verse afectada la orientación de la inserción costal de las fibras musculares diafragmáticas costales. Estas modificaciones de las zonas de inserción pueden alterar la capacidad del diafragma para generar cambios en el volumen inspiratorio.
 - iii) En tercer lugar se baraja la hipótesis de una falta de sincronización entre la parte costal y crural del diafragma que conduce a una reducción de la capacidad de generar fuerza o tensión.

iv) También la hiperinsuflación se asocia a un aumento del radio de la curvatura diafragmática lo que supone, según la Ley de Laplace, una reducción de la presión (capacidad para generar tensión).

Con todo ello podemos decir que la efectividad de la mecánica diafragmática está marcadamente reducida en la hiperinsuflación pulmonar.

v) Los efectos de la hiperinsuflación en otros músculos inspiratorios se deben más probablemente a cambios geométricos que a su longitud. Así aparece una disminución de la efectividad mecánica de los intercostales paraesternales (la más importante parte inspiratoria de la musculatura intercostal)⁴². Por lo demás siguiendo la Ley de Laplace, el incremento del diámetro de la caja torácica es otro factor que explica el descenso de la efectividad de los músculos respiratorios con hiperinsuflación.

vi) Mucho menos conocidos son los efectos de la hiperinsuflación en los músculos escalenos y esternocleidomastoideo.

vii) En pacientes con severa EPOC la espiración se asocia a menudo con la contracción de los músculos abdominales y esto conduce a una elevación paradójica de la presión intragástrica durante la espiración.

Estos cambios de los parámetros funcionales que se producen en el paciente enfisematoso severo serán objetivo de tratamiento tanto médico como quirúrgico, pero las mejorías sintomáticas que se obtienen tras la terapéutica empleada en los pacientes con EPOC suelen producir escasas variaciones en los parámetros funcionales. Por este motivo tiene interés el estudio de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) en dichos pacientes. La cuantificación del impacto de la enfermedad en la CVRS puede efectuarse a través de cuestionarios.^{43, 44} La utilidad de estos test en los trabajos de investigación es incuestionable, y la información que proporcionan tiene impacto en la práctica clínica.

1.7 Pronóstico de la enfermedad.

El hecho de que ningún parámetro de función pulmonar se relacione bien con los efectos sobre la morbimortalidad de la enfermedad se debe a que, en realidad, la EPOC,

sobre todo en fases avanzadas, se asocia a importantes consecuencias sistémicas tales como inflamación, desnutrición y debilidad muscular. Actualmente la gravedad de la EPOC como enfermedad se establece utilizando un único parámetro, el FEV₁ porque fue el primero en demostrar una relación entre función y mortalidad⁴⁵, así en casos severos con FEV₁<30% del teórico la tasa de supervivencia a los 5 años disminuye un 40%⁴⁶. La reducción de la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO) es un hallazgo que se relaciona con la presencia de enfisema en pacientes con EPOC, siendo predictor de hipoxemia inducida por el ejercicio y ha mostrado cierta relación inversa con la mortalidad en pacientes con EPOC grave en tratamiento con oxigenoterapia⁴⁷. El hecho de que los parámetros de función pulmonar se relacionen mal con la morbimortalidad de la EPOC se debe a que se asocia, en fases avanzada, a importantes consecuencias sistémicas como inflamación, desnutrición y debilidad muscular. El GOLD (Global Obstructive Lung Disease) indica que la disnea es la consecuencia sintomática más evidente de la EPOC⁴⁸ y recomienda su medición. El grado de disnea ha demostrado ser un predictor independiente de mortalidad. La limitación al ejercicio es la otra consecuencia principal de la progresión de la EPOC y pruebas sencillas que reflejan mejor el tipo de esfuerzo realizado durante las actividades de la vida diaria, como el test de marcha de 6 minutos (TM6M), se han mostrado buenas predictoras de mortalidad en EPOC, miocardiopatías e hipertensión pulmonar⁴⁹. Con el avance de la enfermedad, la EPOC alcanza una dimensión sistémica y se afectan otros órganos, como la musculatura respiratoria y la sistémica. Esto contribuye a reducir la actividad física general y a deteriorar su calidad de vida⁵⁰. Muchos pacientes, probablemente como otro elemento del compromiso sistémico de su enfermedad, pierden peso de forma desproporcionada con la disminución de la ingesta calórica y el estado hipercatabólico crónico, debido a la hipoxemia. Varios estudios han demostrado la relación inversa entre el índice de masa corporal (IMC) y la supervivencia en la EPOC, y lo más interesante es que esta relación no es lineal, sino que tiene un valor umbral de 21 kg/m², por debajo del cual la mortalidad aumenta de forma desproporcionada.⁵¹

En un trabajo reciente Bartolomé R. Celli y cols⁵² aportan que varios factores asociados tales como el índice de masa corporal, la obstrucción al flujo aéreo (FEV₁), la distancia recorrida en un tiempo determinado y una escala de disnea, configuran un índice (BODE) cuyo potencial predictor de riesgo de muerte en pacientes con EPOC es

muy superior a la valoración del FEV₁ como medida única del empeoramiento de la función pulmonar y mortalidad.

1.8 Tratamiento médico del enfisema pulmonar.

Los objetivos del tratamiento en el enfisema, como en otras formas de EPOC, son impedir el rápido declinar de la función pulmonar, prevención y disminución de las exacerbaciones de la enfermedad, mejorar la capacidad de ejercicio, la calidad de vida y prolongar la supervivencia.

El tratamiento farmacológico ha de ser progresivo y adaptado al paciente según la gravedad de la enfermedad y la respuesta al mismo.

Los fármacos broncodilatadores constituyen la base del tratamiento farmacológico, ya que consiguen la mejoría de síntomas. Han demostrado su eficacia sobre la disnea, la limitación al ejercicio y la pérdida de calidad de vida. El resultado más importante es la relajación del músculo liso mejorando el vaciado pulmonar durante la respiración en reposo y la reducción de la hiperinflación dinámica en reposo y en ejercicio. El alcance de estos cambios no es fácilmente predecible por la mejora en el FEV₁^{53, 54}.

Como la broncodilatación tiene un efecto definido que puede ser medido fácilmente por espirometría, sería de gran interés conocer la relación entre los cambios en la función pulmonar y la calidad de vida. En este sentido un metaanálisis reciente que incluye 36 estudios encuentra una clara relación entre la mejora del FEV₁ y la calidad de vida relacionada con la salud, medida por la escala SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire), el grado de disnea (medido por el índice transicional de disnea ITD) y la incidencia de exacerbaciones.

Los agentes broncodilatadores se utilizan vía inhalatoria e incluyen agonistas β₂-adrenérgicos, anticolinérgicos y metilxantinas (teofilina), esta última de menor uso.

- **Agonistas β₂-adrenérgicos**

Según la duración de la acción podemos clasificarlos de acción corta (SABA), **salbutamol** y **terbutalina**, cuyos efectos desaparecen pasadas 4-6 horas y de acción larga

(LABA), *formoterol*, *salmeterol* e *indacaterol* tienen un radical lipófilo que les permiten mantenerse mucho tiempo en el tejido pulmonar. La acción broncodilatadora comienza rápidamente con indacaterol y formoterol, especialmente el primero, y más lentamente con salmeterol, manteniéndose durante 12 horas (salmeterol y formoterol) y hasta 24 horas (indacaterol).

Los SABA se utilizan en pacientes con síntomas leves o intermitentes. Diversos estudios señalan que el uso regular o a demanda de éstos mejora el FEV₁ y los síntomas. Tienen la ventaja de su rápido inicio de acción, por lo que se utilizan principalmente como medicación de rescate para un alivio rápido de los síntomas.

- **Anticolinérgicos**

Los cambios inflamatorios en las vías respiratorias de los pacientes con EPOC se asocian con un aumento del tono colinérgico. La broncodilatación y la reducción de moco a través del bloqueo de la acetilcolina en los receptores M1 y M3 de las vías respiratorias, son la principal acción de los anticolinérgicos inhalados, ya que el bloqueo de los receptores M2 disminuye el efecto broncodilatador del antagonista muscarínico.

Actualmente disponemos de fármacos de acción corta (SAMA) como el bromuro de *ipratropio*, cuyo efecto dura algo menos de 6 horas y de acción prolongada (LAMA) como bromuro de *tiotropio* y *glicopirronio* de administración una vez al día y bromuro de *aclidinio* que se administra dos veces al día. Por lo general, los anticolinérgicos tienen un buen perfil de seguridad. Utilizados a las dosis habituales se asocian con pocos problemas clínicamente relevantes, siendo los más importantes sequedad de boca, retención urinaria y glaucoma⁵⁵.

- **Doble terapia broncodilatadora**

Aunque la aparición de la acción de los anticolinérgicos es más lenta que la de los β 2-agonistas la capacidad broncodilatadora es similar, pudiendo producir ambos tipos de fármacos efectos sinérgicos. De hecho, en pacientes que no responden bien a la monoterapia, se sugiere el uso de ambos tipos de fármacos en combinación, aunque persiste la incertidumbre en cuanto al momento adecuado para hacerlo^{56, 57}.

- **Combinación LABA-Corticoide inhalado**

Aunque los resultados clínicos indican que ningún corticoide inhalado (CI) ha demostrado mejorar la función pulmonar ni la progresión de la enfermedad, sí se ha observado que aquellos pacientes de mayor gravedad inicial muestran mejoría en los

síntomas y la calidad de vida, así como una reducción en el número de exacerbaciones. Por tanto, en pacientes con EPOC grave y un historial de exacerbaciones repetidas puede estar indicado asociar un CI al β 2-agonista de larga duración y así lo recomiendan las principales guías.

- **Triple terapia: LAMA-LABA-CI**

En pacientes con enfermedad grave o muy grave y agudizaciones frecuentes, la posibilidad de asociar estos tres fármacos puede contribuir a un mayor control de los síntomas y mejorar la calidad de vida, así como a una disminución de las agudizaciones.

- **Inhibidores de la fosfodiesterasa-4**

El *roflumilast* es un antiinflamatorio de administración oral inhibidor de la fosfodiesterasa 4 (PDE-4), isoenzima predominante en la mayor parte de las células estructurales e inflamatorias implicadas en la patogénesis de la EPOC. Su uso está limitado como terapia adicional en pacientes con EPOC grave asociada a bronquitis crónica y con un historial de exacerbaciones frecuentes.

El tratamiento médico de la EPOC según las guías GOLD 2014 se basa en la evaluación de varios aspectos: nivel de síntomas, gravedad de la obstrucción y riesgo de exacerbación grave. De esta manera se clasifican los pacientes en 4 grupos: (tabla 1)

Tabla 1

Grado de obstrucción	4	C	D	≥ 2	Historia exacerbaciones
	3				
2	A	B	1		
1			0		
		mMRC 0-1 CAT < 10	mMRC ≥ 2 CAT ≥ 10		
Síntomas (Puntuación mMRC o CAT)					

Según el grupo asignado el tratamiento se muestra en la siguiente tabla 2

Tabla 2

Tratamiento según clasificación GOLD 2014			
Grupo	Primera elección	Segunda elección	Otras alternativas
A	SAMA o SABA	LAMA o LABA SAMA + SABA	Teofilina
B	LAMA o LABA	LAMA + LABA	SAMA o SABA y Teofilina
C	LAMA/CI o LAMA	LAMA + LABA o LAMA + IPDE4 o LAMA + IPDE4	SAMA o SABA y Teofilina
D	LABA/CI o LAMA o LABA/CI + LAMA	LABA/CI + LAMA o LABA/CI + IPDE-4 o LAMA + LABA o LAMA + IPDE-4	SAMA o SABA y Teofilina y Carbocisteína

1.9 Medición de la disnea.⁵⁸

La disnea se define como la sensación subjetiva de falta de aire o dificultad para respirar. Engloba múltiples sensaciones, cualitativa y cuantitativamente diferentes, que explican la heterogeneidad con la que puede expresarse este síntoma, que se puede presentar en otras enfermedades no respiratorias y en personas sanas. En la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), generalmente, se presenta en estadios avanzados, cuando hay un daño pulmonar importante. Su presencia con el esfuerzo suele ser el primer síntoma por el cual consultan los pacientes. La disnea en la EPOC, a diferencia de otras enfermedades prevalentes de la vía aérea, como el asma, es progresiva y es el síntoma más relevante por su naturaleza invalidante, que condiciona la calidad de vida de los pacientes.^{59, 60, 61} Puede ser percibida de forma desigual por pacientes con igual grado de obstrucción. Tiene mejor correlación con la hiperinsuflación pulmonar dinámica o con las pruebas de ejercicio⁶². Esta discordancia con algunos parámetros funcionales se explica porque en su génesis coexisten factores fisiológicos, sociales, ambientales y psicológico.

La importancia de la cuantificación de la disnea ha crecido de forma paralela al protagonismo que ha alcanzado en la EPOC. Existen varios instrumentos de medida y valoración de la disnea.

- **Escala modificada del MRC**

Esta escala, inicialmente propuesta por la sociedad británica a comienzos de la década de los sesenta^{63,64}, contemplaba 5 rangos, desde el 1 al 5, donde la puntuación más alta expresa una mayor limitación funcional. Con la misma interpretación pero variando la graduación de 0 hasta 4 se emplea con mayor frecuencia en la actualidad (tabla II). Es de fácil administración a los pacientes, lo que sin duda ha permitido su introducción en el manejo de una enfermedad de elevada prevalencia como la EPOC. No obstante, su simplicidad, derivada de su unidimensionalidad, y corta graduación comportan cierta rigidez temporal, de modo que resulta difícil obtener cambios tras una intervención terapéutica. Aunque está descrita para expresar la actividad diaria, muestra muy buena correlación con la prueba de la marcha de 6 min⁶⁵. (Tabla 3)

Tabla 3

Escala modificada del Medical Research Council (mMRC)	
0	Disnea sólo ante actividad física muy intensa
1	Disnea al andar rápido o al subir una cuesta poco pronunciada
2	Incapacidad de andar al mismo paso que otras personas de la misma edad
3	Disnea que obliga a parar antes de los 100 m, a pesar de caminar a su paso y en terreno llano
4	Disnea al realizar mínimos esfuerzos de la actividad diaria como vestirse o que impiden al paciente salir de su domicilio.

- **Escala de Borg**

Tiene una graduación de 0 a 10, donde el 0 representa la ausencia de disnea y el 10 es la máxima disnea. Hay niveles intermedios entre las unidades y cada unidad no representa su cuantificación real, de tal forma que la puntuación 2 no es el doble de la puntuación 1 y, por tanto, no se puede considerar que esta escala sea cuantitativa⁶⁶. Es de gran utilidad durante las pruebas de esfuerzo, donde ha demostrado una buena

correlación con el consumo de oxígeno. En la actualidad se recomienda su uso en la realización de la prueba de la marcha de 6 min⁶⁷.

Se ha descrito una versión modificada, que puntúa el 10 como disnea casi máxima y deja abierta la posibilidad de una puntuación superior (disnea máxima) para obtener una mejor diferencia respecto a una basal muy alta y evitar el “efecto techo”⁶⁸. (tabla 4)

Tabla 4

Escala de BORG (modificada)	
0	Nada de nada
0.5	Muy, muy ligera, apenas apreciable
1	Muy ligera
2	Ligera
3	Moderada
4	Algo intensa
5	Intensa
6	Entre 5 y 7
7	Muy intensa
8	Entre 7 y 9
9	Muy, muy intensa (casi máxima)
10	Máxima

1.10 Valoración de la calidad de vida

Las alteraciones de la función respiratoria en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) repercuten en forma directa e indirecta sobre su calidad de vida. Por una parte, constituyen los mecanismos responsables de la disnea que limita y deteriora su capacidad física y, por otra, los conduce al sedentarismo, causante de debilidad y atrofia muscular.^{69, 70} Estos dos últimos son, a su vez, responsables de fatigabilidad muscular, un síntoma frecuente en estos enfermos y un factor limitante de la capacidad de ejercicio tan importante como la disnea⁷¹. A la disnea y fatigabilidad muscular se asocian frecuentemente síntomas depresivos y de ansiedad derivados de la

limitación física⁷². De este modo, la EPOC afecta diversos aspectos del bienestar ligado a la salud de los pacientes, lo que ha motivado, en los últimos años, un interés creciente por evaluar los efectos de la enfermedad y de los diferentes procedimientos terapéuticos sobre la calidad de vida de estos pacientes⁷³.

La mayor parte de los estudios evalúan la limitación física de estos pacientes a través de pruebas funcionales que, si bien son objetivas, no siempre reflejan las limitaciones ligadas a los síntomas que experimenta el enfermo. El principal cuestionario de calidad de vida en las enfermedades respiratorias es el Cuestionario de calidad de vida de St George SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire).

- ***Cuestionario de calidad de vida de St George***⁷⁴

Es un cuestionario diseñado para cuantificar el impacto de la enfermedad de las vías aéreas en el estado de salud y el bienestar, percibido por los pacientes respiratorios (EPOC y asma). Al ser además un cuestionario sensible, refleja también los cambios en la actividad de la enfermedad. Consta de 50 ítems divididos en tres escalas: síntomas, actividad e impacto. Los ítems de la escala de síntomas se refieren a la frecuencia y gravedad de los síntomas respiratorios. Los ítems de la escala de actividad valoran la limitación de las actividades debidas a la disnea. En la escala de impacto se valoran las alteraciones psicológicas y de funcionamiento social producidas por la enfermedad. Los ítems están formulados de dos formas diferentes: en forma de pregunta con 5 opciones de respuesta, de las que sólo se puede elegir una; y en forma de frase con dos opciones: sí/no. El cuestionario es preferentemente autoadministrado, aunque es aceptable también mediante entrevista personal. El tiempo promedio de realización es de 10 minutos. La puntuación se calcula para cada una de las escalas del cuestionario y también una puntuación global. El recorrido de todas ellas es desde 0 (sin alteración de la calidad de vida) hasta 100 (máxima alteración de la calidad de vida). En el cálculo de la puntuación hay que tener en cuenta que se aplican pesos a las respuestas, por lo que el procedimiento es bastante complejo y se necesita la ayuda del ordenador. En este cuestionario, las puntuaciones más altas indican una peor calidad de vida. Existen normas poblacionales de referencia obtenidas en sujetos normales sin historia de enfermedad respiratoria en Inglaterra. En España se han obtenido valores de referencia de la población general dentro del proyecto IBERPOC. Recientemente se ha desarrollado y

validado una versión mejorada de este cuestionario (SGRQ-C)⁷⁵ para su aplicación en pacientes con EPOC, más corta, y que contiene lo mejor de los ítems originales. La correlación de este cuestionario con la versión original ha sido buena, no obstante los autores recomiendan la realización de más estudios comparando ambos cuestionarios para confirmar los datos.

1.11 Cirugía de Reducción de Volumen Pulmonar (CRVP)

La cirugía de reducción de volumen es una opción terapéutica que inicialmente generó muchas expectativas en pacientes con enfisema severo, pensada para corregir la alteración mecánica que produce el enfisema.

En algunos pacientes con enfisema grave y marcada limitación funcional, la cirugía de reducción de volumen ha sido una alternativa terapéutica a considerar, cuando fracasan otras modalidades de tratamiento, con el objetivo de disminuir la distensibilidad pulmonar, mejorar las fuerzas elásticas pulmonares⁷⁶, recuperar la posición óptima del diafragma, mejorar la posición de los músculos intercostales a fin de que se incrementen las presiones inspiratorias⁷⁷ y se consiga una mayor contribución de los músculos abdominales⁷⁸.

La CRVP elimina zonas del parénquima pulmonar claramente destruidas de tal manera que disminuyen el volumen residual (RV) y la capacidad pulmonar total (TLC) y aumenta la capacidad vital (VC) el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁)⁷⁹. Estos cambios en la mecánica pulmonar se explican por el aumento de las fuerzas elásticas del pulmón⁸⁰ que se oponen a la fuerza expansiva de la pared torácica, de tal manera que disminuye la tendencia a la sobredimensión, se eleva la cúpula diafragmática aumenta la zona de aposición de las costillas⁸¹, aumentan teóricamente los flujos espiratorios y aumenta la conductancia espiratoria de la vía aérea al mejorar también la fuerza de tracción alrededor de la vía aérea.⁸²

Los cambios fisiopatológicos del sistema respiratorio se traducen en una mejora de la disnea y la capacidad al ejercicio.⁸³

Por otra parte, la CRVP no solo actuaría modificando los músculos respiratorios, sino que puede originar modificaciones en los músculos periféricos también afectados en el paciente con enfisema. Al disminuir las demandas de flujo sanguíneo a los músculos respiratorios y mejorar el transporte de oxígeno, se mejora la función muscular periférica⁸⁴. Esto puede explicar en parte la mejoría observada en el test de la marcha en los pacientes sometidos a CRVP, a pesar de la escasa mejoría de FEV₁.

Los resultados de la CRVP se informaron en el estudio NETT⁸⁵ donde se demostró que la técnica quirúrgica mejoraba la capacidad funcional y la calidad de vida en algunos pacientes con enfisema severo. Lo más llamativo del NETT fue que un subgrupo de pacientes con enfisema de predominio en lóbulos superiores y con mala tolerancia a los esfuerzos, logró un aumento sin precedentes de la supervivencia. Por extraño que parezca, fue ese mismo ensayo el que firmó la defunción de la reducción quirúrgica de volumen pulmonar en los EE.UU. al poner en evidencia el alto precio que tenían que pagar algunos pacientes por esa mejoría (mortalidad del 5,5% y una morbilidad que supera el 50%), incluyendo un aumento notable de la mortalidad en algunos subgrupos de alto riesgo⁸⁶. En la actualidad y a pesar de los resultados positivos del NETT, se realizan menos de 200 intervenciones quirúrgicas al año en los EE.UU.⁸⁷. El paradójico fracaso del estudio NETT dio lugar a una espectacular proliferación de dispositivos médicos cuya meta es encontrar una alternativa mínimamente invasiva a la cirugía.

1.12. Trasplante pulmonar en el enfisema severo

Desde su aparición a inicios de los años ochenta, el trasplante pulmonar se ha venido consolidando como una opción terapéutica para pacientes seleccionados en situación de Insuficiencia respiratoria crónica avanzada.

- **Indicaciones específicas para la EPOC**

En 2006 se publicó el último consenso de la International Society for Heart & Lung Transplantation (ISHLT) en referencia a las indicaciones específicas de los pacientes candidatos a Trasplante pulmonar (TP), con especial interés tanto en el momento de la

indicación del TP, como del momento adecuado para su remisión y valoración por un centro especializado en trasplante.

Los criterios de remisión a centro trasplantador y el momento de incluir a los pacientes EPOC en lista de espera para trasplante pulmonar se resumen a continuación (Tablas 5 y 6):

Tabla 5

Remisión a un centro trasplantador
<ul style="list-style-type: none">▪ Deterioro progresivo a pesar de tratamiento adecuado que debe incluir: cese del consumo de tabaco, tratamiento broncodilatador máximo, tratamiento rehabilitador óptimo, oxigenoterapia y CRVP cuando esté indicada.
<ul style="list-style-type: none">▪ Índice BODE > 5.

Tabla 6

Trasplante
<ul style="list-style-type: none">▪ Índice BODE 7 – 10, o al menos una de las siguientes:
<ul style="list-style-type: none">▪ Historia de hospitalización por exacerbación asociada a hipercapnia aguda ($\text{PaCO}_2 \geq 50$ mmHg)▪ Hipertensión pulmonar o Cor pulmonale a pesar de oxigenoterapia crónica.▪ $\text{FEV1} \leq 20\%$▪ $\text{DLCO} \leq 20\%$▪ Enfisema de distribución homogénea.

- **Resultados del trasplante pulmonar en la EPOC. Análisis de la supervivencia**

La rentabilidad del TP en los pacientes afectos de EPOC, en términos de supervivencia, continúa siendo un tema controvertido, como lo demuestra la publicación reciente de diversos artículos y revisiones al respecto^{88, 89, 90, 91, 92}, y el hecho de que existan diferentes trabajos a favor^{93, 94, 95, 96} y en contra^{97, 98} del TP.

Según datos del registro de la ISHLT, de los 29.732 pacientes trasplantados registrados, el 36% lo constituía el grupo de EPOC. Entre éstos, la supervivencia a los 3 meses del Trasplante pulmonar alcanzó el 91%, siendo, junto a la Fibrosis Quística (FQ), el grupo con mejores resultados. Sin embargo, cuando se analizó la supervivencia

condicionada a sobrevivir el primer año, los pacientes con EPOC pasaron a ser el grupo de peor pronóstico, con una supervivencia a 10 años del 28%. En términos globales, la supervivencia al año y a los 5 años de los TP por EPOC se estableció en el 80% y 50%, respectivamente.

1.13 Tratamiento endoscópico del enfisema⁹⁹

Los neumólogos llevamos mucho tiempo buscando una alternativa mínimamente invasiva a la cirugía de reducción de volumen pulmonar, a la vista de los alarmantes resultados de la CRVP en el estudio NETT, en relación al alto precio de morbilidad y mortalidad que debían de pagar los pacientes para conseguir una mejoría funcional y de calidad de vida. Esto ha dado lugar a una espectacular proliferación de dispositivos médicos cuya meta es encontrar una alternativa mínimamente invasiva a la cirugía.

Los pioneros del tratamiento endoscópico del enfisema intentaron reproducir los beneficios del NETT evitando las complicaciones frecuentes de esta opción terapéutica como las fugas aéreas y hospitalizaciones prolongadas. Inicialmente se postuló como hipótesis de trabajo el objetivo de conseguir una mejoría clara de las pruebas funcionales respiratorias, seleccionando a pacientes con enfisema heterogéneo de predominio en los lóbulos superiores. Mas tarde, cambió el paradigma. Algunos optaron por evitar la reducción de volumen pulmonar, centrándose en la redistribución del mismo, y utilizando la tomografía axial computerizada (TAC) como baremo en lugar de las pruebas funcionales. Además, se plantearon objetivos menos ambiciosos como alternativas a la espirometría, sobre todo la mejoría en cuestionarios de calidad de vida específicos como el St. George (SGRQ).¹⁰⁰

El desarrollo de técnicas de broncoscopia obedece a un intento de obtener los mismos resultados que la cirugía para el tratamiento del enfisema, utilizando procedimientos que son menos invasivos, potencialmente reversible y factibles en cuanto a riesgos y costes reducidos. Más aún, las técnicas broncoscópicas también podría ser más adecuada para los pacientes que pueden no ser buenos candidatos para la cirugía,

como los pacientes con enfisema predominante del lóbulo inferior.

En los últimos años, se han introducido nuevas tecnologías con nuevos dispositivos que no han sido aún completamente evaluados en términos de su eficacia y seguridad. Las indicaciones, resultados, contraindicaciones, criterios de selección de pacientes y los costos de estas nuevas modalidades de tratamiento no han sido bien definidas. El tema es fascinante y parece interesante para tratar de responder, sobre la base de los resultados disponibles en la literatura, las siguientes preguntas. (1) ¿Cuál es el estado actual de la gestión broncoscópica de enfisema? (2) ¿Cuáles son las características técnicas, las ventajas y los límites de cada procedimiento? (3) ¿Cuáles son las implicaciones para la práctica clínica diaria. La Tabla 7 muestra las diferentes técnicas broncoscópicas que se han propuesto, clasificadas en función del mecanismo subyacente en 2 grupos principales: los dispositivos de bloqueo que actúan a nivel de los bronquios proximales con el objetivo de producir oclusión bronquial y atelectasia y dispositivos que funcionan a nivel del parénquima pulmonar.

Tabla 7

Técnicas de Reducción de volumen pulmonar endoscópico (RVPe)		
Dispositivos de bloqueo bronquial	Válvulas endobronquiales unidireccionales	Zephyr®
		Spiration®
		Tapones (Spigots de Watanabe)
		Válvulas de Miyazawa
Dispositivos que trabajan a nivel del parénquima pulmonar	Espuma selladora	
	Coils	

1.13.1 Válvulas endobronquiales unidireccionales

Las válvulas endobronquiales unidireccionales son sin duda los dispositivos más ampliamente estudiados para el tratamiento endoscópico del enfisema y los que tienen la mayor serie de pacientes tratados. El rasgo característico de las válvulas endobronquiales es la capacidad de bloquear la entrada de aire durante la inspiración, mientras que permite la emisión de aire y secreciones durante la espiración. Existen dos tipos diferentes de válvulas disponibles en el mercado: las válvulas de Zephyr (Pulmonx, Inc., Palo Alto, California, EE.UU.) y las válvulas IBV (Spiration Inc., Redmond, Washington, EE.UU.). Ambos dispositivos son de auto-expansión y retenidos en un catéter que puede ser introducido a través del canal de trabajo de un broncoscopio flexible.

1.13.1.1 Válvulas Zephyr (EBV)

Las válvulas Zephyr están hechas de un malla de nitinol cubierta por silicona, con una membrana doble de silicona en el interior que se abre durante la espiración y se cierra durante la inspiración, un mecanismo similar a las válvulas de Heimlich utilizados para el drenaje pleural. Hay 3 tamaños de válvulas de Zephyr disponible, una pequeña (4.0-7.0 mm) para bronquios segmentarios y una mayor (5.5-8.5 mm) para los bronquios lobares y otra pequeña corta (4.0 – 5.0 mm) para bronquios segmentarios de poca profundidad. El anclaje de la válvula a la pared bronquial se logra a través de la fuerza de autoexpansión y a la superficie irregular de la malla de nitinol. (Figura 1, 2 y 3)

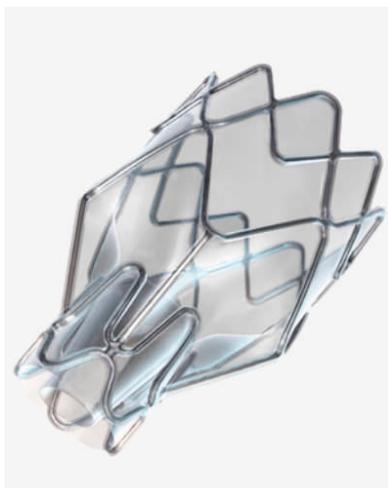


Figura 1



Figura 2

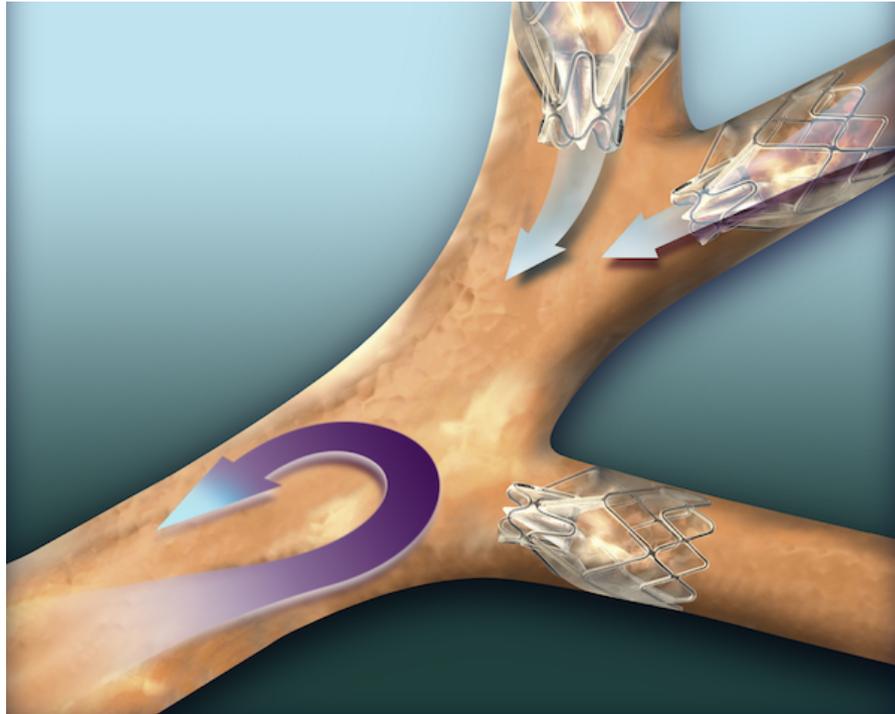


Figura 3

Tras los primeros estudios piloto en un pequeño número de pacientes,^{101, 102} que documentan la seguridad y la viabilidad del procedimiento, se realizó un ensayo multicéntrico en 98 pacientes afectados por enfisema grave y los resultados fueron publicados en 2006¹⁰³. Noventa días después del tratamiento, hubo un aumento significativo de FEV₁ (+ 10.7%) y de la capacidad vital (+ 9.0%), una reducción en volumen residual (RV) (-4.9%) y una mejora de la capacidad de ejercicio (+ 23% en TM6M). Se obtuvieron mejores resultados en los sujetos que se sometieron a la oclusión lobar que los que recibieron un tratamiento segmentario. Las complicaciones graves fueron: 1 muerte (un paciente que ya fue sometido a una lobectomía superior derecho anterior el cáncer), 3 neumotórax y 4 fugas de aire persistentes. La evidencia de este estudio es que la respuesta al tratamiento es variable y que el beneficio funcional fue más frecuente en los pacientes que desarrollaron atelectasia anatómica. La oclusión del bronquio lobar no garantizaba la atelectasia en todos los pacientes, posiblemente debido a la presencia de la ventilación colateral interlobar. Esta condición, que ha sido descrito incluso en sujetos normales y puede ser más frecuente en los pacientes de enfisema^{104, 105}, permite que el aire entre en el lóbulo tratado a través de los poros presentes en el nivel de fisura interlobar, disminuyendo significativamente la eficacia de las válvulas.

Para evaluar la eficacia y la seguridad de las válvulas de Zephyr en el tratamiento del enfisema, se llevó a cabo un estudio internacional, multicéntrico, prospectivo, aleatorizado (**Endobronchial Valve for Emphysema Palliation Trial; VENT**).¹⁰⁶ El ensayo se realizó en 31 centros en los EE.UU. y en 23 centros en Europa con un total de 492 pacientes asignados al azar (321 en EE.UU y 171 en Europa). Después de un periodo de 6-8 semanas en un programa de rehabilitación, los pacientes fueron asignados al azar (2: 1) para el brazo válvula-tratamiento o el brazo control (atención médica estándar). Los resultados de los EE.UU. y de cohortes europeas fueron evaluados y publicados por separado en dos artículos diferentes.^{107, 108}

Criterios de inclusión

Historia clínica	Edad 40 – 75 año IMC \leq 31.1 Kg/m ² (varones), \leq 32.3 kg/m ² (mujeres) Estabilidad con < 20 mg Prednisona al día
TCAR	Enfisema Heterogéneo
Función pulmonar	FEV ₁ \leq 45% RV \geq 150% TLC \geq 100%
Gasometría	PaCO ₂ \leq 50 mmHg PaO ₂ \geq 45 mmHg
TM6M	TM6M > 140 m
Tabaquismo	Abandono tabaquismo desde hace 4 meses Cotina plasma \leq 13.7 ng/ml
Consentimiento	Consentimiento informado firmado

- En el estudio de Estados Unidos¹⁰⁹, después de 6 meses, el tratamiento con la válvula endobronquial había inducido una modesta mejoría en la función pulmonar (FEV₁ = + 4.3%) y en la tolerancia al ejercicio (P6MM = + 2.5%) y un pequeño cambio en la calidad de vida de los pacientes, según lo evaluado por el St. George Respiratorio

Questionnaire (SGRQ) (-2.8 puntos). Incluso si estos cambios fueran estadísticamente significativos en comparación con el grupo de control, apenas tendrían importancia clínica. Sin embargo, si el análisis se limitaba a los pacientes con un enfisema heterogéneo (valorado por TAC), había una mejoría superior en el FEV₁ (+ 10.7%) y la TM6M (+ 12.4%). La otra característica que predijo una mejor respuesta al tratamiento fue la integridad de las fisuras evaluada por tomografía computarizada, aparentemente debido a que los pacientes con evidencia de una fisura completa tienen una probabilidad menor para presentar ventilación colateral. El subgrupo de pacientes con integridad de la fisura mostró una mejora del 16.2% para el FEV₁ y el 7.7% para TM6M

- En el estudio europeo¹¹⁰, los resultados globales fueron similares, mostrando un beneficio modesto en el brazo válvula-tratamiento después de 6 meses en comparación con el grupo de control para FEV₁ (7 vs. 0.5%), carga de trabajo medida por cicloergometría (2 vs. -3 W) y SGRQ (-5 vs 0.3 puntos). También en la cohorte europea, la integridad fisura, presente en aproximadamente un tercio de los pacientes, era un buen indicador para una mejor respuesta (FEV₁ = + 16%; ciclo de carga de trabajo = 4 W; TM6M = + 11%).

Otro de los factores evaluados en el estudio europeo es la evidencia de exclusión lobar completa por TAC en el lugar de la colocación de la válvula. La oclusión incompleta proporciona un conducto para que el aire entre en la inspiración y esto se identificó por la presencia de aire entre la válvula y la pared bronquial, lo que sugiere una fuga. La evidencia de exclusión lobar completa por TAC fue encontrado en menos de la mitad de los pacientes tratados con la válvula y en este subgrupo los resultados clínicos fueron mejores que los sujetos con oclusión incompleta [FEV₁ = 26 vs + 6%; cicloergometría carga de trabajo = 8 vs. 0%; TM6M = 22 vs -2%; SGRQ = -10 vs -2; RV / capacidad pulmonar total (TLC) = -14 vs -1%].

Ambos informes del estudio VENT demostraron la seguridad del tratamiento con válvulas, que mostraba una pequeña incidencia de complicaciones. En el estudio de Estados Unidos, la complicación más frecuente fue la neumonía distal a las válvulas (4.2% a los 12 meses, resuelto en 6 pacientes sin la eliminación de la válvula y en 6 pacientes después de la eliminación de la válvula). Otras complicaciones fueron hemoptisis (5.6% en

los primeros 6 meses después del tratamiento y el 6.1% 6-12 meses después del tratamiento) y neumotórax (4.2%). Las exacerbaciones de la EPOC fueron más frecuentes en el grupo de válvulas tratados que en el brazo de control en los primeros 6 meses (7.9 frente a 1.1%), pero se produjo a un ritmo similar durante el período de 6 a 12 meses después. En el estudio europeo, la incidencia de neumotórax fue 4.5%, neumonía distal a la válvula de 3.6% y 5.4% hemoptisis. La aparición de exacerbaciones de la EPOC no difirió significativamente entre los pacientes tratados y el grupo de control.

Estos estudios demuestran la fuerte influencia de características anatómicas sobre los resultados del tratamiento de las válvulas, como la integridad de fisuras y la heterogeneidad enfisema y la importancia de los factores técnicos, tales como el logro de una oclusión lobar completa, lo que subraya la importancia tanto del proceso técnico óptimo y la selección cuidadosa de los pacientes.

1.13.1.2 Válvulas Spiration (IBV)

El segundo modelo de la válvula disponible en el mercado es la válvula IBV, un dispositivo en forma de paraguas hecha por una malla de nitinol cubierto por una membrana de poliuretano (Figura 4). La válvula se fija a la pared bronquial por 5 anclajes en forma de gancho y se pueden retirar mediante una pinza forceps tirando de su barra central proximal. Está disponible en 3 tamaños diferentes (5, 6 y 7 mm). (Figura 5)



Figura 4

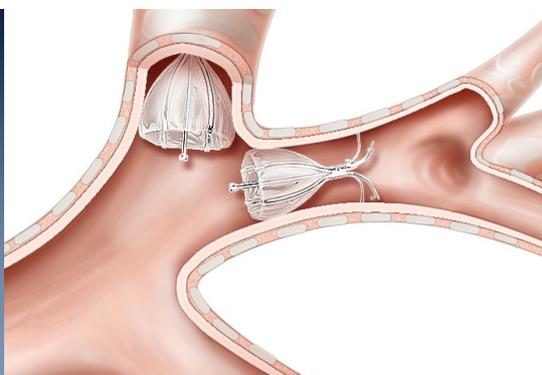


Figura 5

- En EEUU se realizó un estudio piloto multicéntrico con válvulas IBV con 91 pacientes afectados de enfisema heterogéneo con predominio de afectación en

lóbulos superiores¹¹¹. Lo interesante de este ensayo, es la observación de una mayor incidencia de neumotórax cuando existía oclusión lobar completa (especialmente del lóbulo superior izquierdo), por lo que la estrategia terapéutica se modificó durante el estudio. Por esta razón, el estudio se llevó adelante tratando bilateralmente ambos lóbulos superiores, manteniendo abierta la llingula y evitar la oclusión lobar completa. El objetivo de esta estrategia de tratamiento, que no depende de la atelectasia lobar, es modificar la ventilación hacia los lóbulos sanos sin tratar, mejorar la ventilación / perfusión y reducir la hiperinflación dinámica. Los resultados de este ensayo no mostraron modificación de los parámetros funcionales (FEV_1 , volumen pulmonar total y pruebas de esfuerzo), pero sí se observó una mejora significativa de la calidad de vida (SGRQ = -8.2 puntos a los 6 meses)

- La misma modalidad de tratamiento se evaluó en un estudio europeo prospectivo, aleatorizado, multicéntrico, controlado¹¹², que se llevó a cabo en 73 pacientes con enfisema del lóbulo superior predominantemente. Treinta y siete pacientes fueron aleatorizados para recibir tratamiento con válvulas (implantación de válvulas IBV en los lóbulos superiores bilaterales, sin oclusión lobar completa) y 36 pacientes fueron sometidos a broncoscopia con un procedimiento simulado. No se observaron mejorías funcionales en el grupo tratado; sin embargo, se informó de una reducción de volumen evaluado mediante tomografía computarizada y una mejora significativa de la calidad de vida en comparación con el grupo control. En particular, 8 de cada 33 (24%) en el grupo de tratamiento excedió los cambios mínimos de umbral de los volúmenes pulmonares computarizadas y puntuación total del SGRQ, en comparación con los sujetos del grupo de control.

La estrategia para mantener abierto un bronquio segmentario ha sido cuestionada por un estudio publicado por Eberhardt et al.¹¹³ Veintidós pacientes fueron aleatorizados para recibir la oclusión unilateral completa o tratamiento bilateral del lóbulo superior con oclusión incompleta. La mejora funcional fue significativamente mayor en el grupo que se sometió a un tratamiento lobar completa ($FEV_1 = 21.4$ vs. -0.03%), con sólo 1 caso de neumotórax en este grupo. Este estudio demostró que el procedimiento unilateral dirigido a obtener la oclusión lobar completa es más eficaz que el tratamiento incompleto

bilateral y que, dado el resultado superior, el aumento del riesgo de neumotórax puede ser aceptable.

La experiencia del grupo de Gasparini et al con el uso de válvulas unidireccionales para el tratamiento del enfisema, basado en los pacientes tratados en la Azienda Ospedaliero-Universitar Ospedali Riuniti de Ancona (Italia), se describe a continuación. A partir de 2005 a agosto de 2011 se trataron 34 pacientes con enfisema heterogéneo. El tratamiento se realizó de forma unilateral con el objetivo de obtener la oclusión completa lobar. Treinta y dos pacientes fueron tratados en el lóbulo superior y 2 pacientes en el lóbulo inferior. Cuatro pacientes (11.7%) se beneficiaron en gran medida, con un aumento FEV_1 de más de 40% y mejora clínicamente relevante. Todos estos pacientes presentaban una atelectasia en el lóbulo tratado. En 10 pacientes (29.4%), se observó un pequeño beneficio ($FEV_1 = + 7\%$), pero la atelectasia no estaba presente. En 20 pacientes (58.8%), no había ni mejoras funcionales ni clínicas y las válvulas fueron retiradas en 16 pacientes después de 6 meses. Es preciso señalar que algunos pacientes de la serie fueron tratados antes del conocimiento de que la integridad de las fisuras es un importante factor predictivo para el resultado, por lo que algunos no fueron evaluados para esta condición. Este factor potencialmente podría explicar la alta incidencia de pacientes que no respondieron.

Las experiencias anteriores nos permiten extraer algunas **conclusiones** razonables sobre el uso de válvulas unidireccionales, que se resumen a continuación:

1. No hay ningún estudio comparativo que demuestra las ventajas de un modelo de la válvula sobre otro.
2. Las válvulas también se puede utilizar para el enfisema predominante del lóbulo inferior.
3. Los mejores resultados clínicos y funcionales parecen estar correlacionados con el desarrollo de atelectasia, y por lo tanto en una verdadera reducción de volumen sin atelectasia, la mejora es generalmente modesta o ausente.
4. La atelectasia se produce en una minoría de pacientes. La razón principal por la que las válvulas no funcionan en algunos pacientes es la presencia de la ventilación colateral. Otro factor importante podría ser el fallo técnico de las

válvulas para realizar una oclusión completa del bronquio objetivo.

5. La evaluación de la **ventilación colateral** es un paso crucial en la selección de los pacientes que podrían beneficiarse del tratamiento de la válvula. La integridad fisura interlobar evaluadas por tomografía computarizada parece ser un buen predictor de la ausencia de ventilación colateral. La evaluación de la ventilación colateral también se puede realizar con el uso de un sistema de catéter endobronquial (Sistema de Chartis, Pulmonx Inc., Redwood, Calif., EE.UU.) que se puede insertar a través de un broncoscopio flexible¹¹⁴. El catéter Chartis tiene en la punta un globo que después de inflarse, bloquea la entrada de aire en los bronquios objetivo. El catéter se conecta a una consola externa que detecta el flujo y la presión del aire que proviene del bronquio ocluido. Cuando el flujo de aire tiende a cero, se asume que no existe la ventilación colateral. Por el contrario, cuando el flujo de aire desde el lóbulo objetivo persiste, indica la existencia de comunicación entre los lóbulos. En un estudio realizado en 20 pacientes, las mediciones de resistencia evaluados por Chartis se correlacionan con la atelectasia después de la implantación, en el 90% de los casos.¹¹⁵

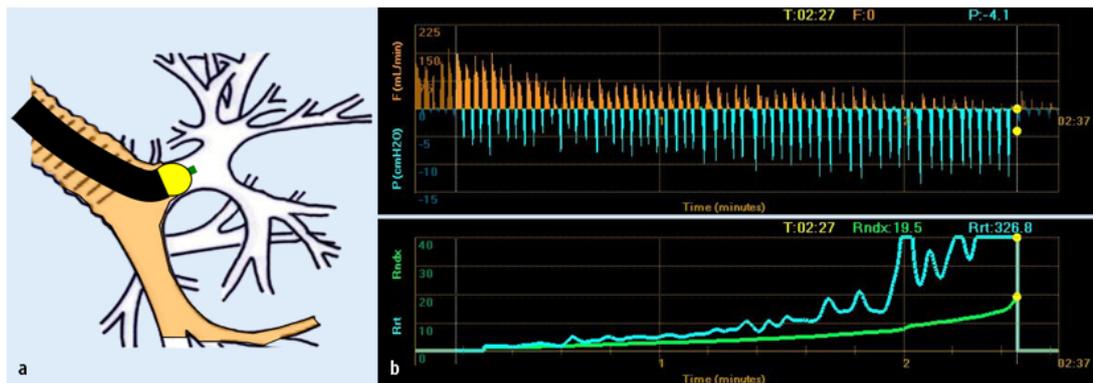


Figura 6

6. La incidencia de complicaciones relacionadas con el procedimiento es bastante bajo y la implantación de la válvula puede considerarse segura. La neumonía (3.6 a 4.2%), neumotórax (4.2- 4.5%), hemoptisis (5.4-6.1%) y la exacerbación de la EPOC (7.9%) son las complicaciones más frecuentes. Sin embargo, una ventaja potencial de las válvulas es su fácil capacidad de retirada, incluso mucho tiempo después de la implantación.

1.13.2 Espuma selladora

Los primeros productos utilizados en la reducción de volumen pulmonar broncoscópica eran sustancias biológicas destinadas a la producción de una atelectasia y la fibrosis subsiguiente del parénquima pulmonar. Los primeros estudios experimentales en modelos animales y en pacientes enfisematosos^{116, 117, 118} demostraron la seguridad de la técnica y la eficacia en la inducción de reducción de volumen pulmonar. Se realizó un estudio multicéntrico de rango de dosis múltiples de fase 2 en 50 los pacientes afectados por el enfisema heterogéneo de predominio en lóbulos superiores.¹¹⁹ El tratamiento consistió en la instilación broncoscópica de una suspensión de fibrinógeno y una solución trombina que polimeriza in situ para formar un hidrogel capaz de iniciar una reacción inflamatoria localizada que colapsaba la región pulmonar durante 4-6 semanas. Veintiocho pacientes fueron tratados en 8 subsegmentos pulmonares (4 en cada pulmón) con dosis bajas (LD) de hidrogel (10 ml) y 22 con la dosis alta (HD) de hidrogel (20 ml) por subsegmento. Catorce pacientes en el grupo LD y 10 en el grupo de HD recibieron 2 sesiones de tratamiento separadas por 6-12 semanas, mientras que en el LD 14 y 12 en el grupo de HD se sometió a una sola sesión. Los resultados de este ensayo mostraron una reducción en la relación RV / TLC a las 12 semanas, tanto en el LD (-6.4%) y los grupos de HD (-5.5%). A los 3 meses, el FEV1 había mejorado un 9,9% en el grupo de LD y un 17.7% en los pacientes tratados con HD. También hubo una mejora significativa en la capacidad vital forzada (FVC) (+ 9,8% para LD y 11,9 para los pacientes HD) y en la capacidad de ejercicio (TM6M = 38.6 y + 6.4%, respectivamente, en los grupos de LD y HD). Seis meses después del tratamiento, todos los parámetros funcionales medidos se mantuvieron significativamente más altos que la línea de base para el grupo de HD, mientras que en el grupo de LD los valores de RV, RV / TLC y FVC no mantuvieron una diferencia significativa con respecto a la línea de base.

Estas sustancias biológicas de primera generación fueron sustituidas por una espuma polimérica sintética (Aeris Therapeutics, Woburn, Mass., EE.UU.), administrados en los bronquios subsegmentarios. La espuma fluye por las vías respiratorias periféricas y actúa como un pegamento que sella las regiones afectadas provocando consecuentemente el colapso de las vías respiratorias y atelectasia (Figura 7)

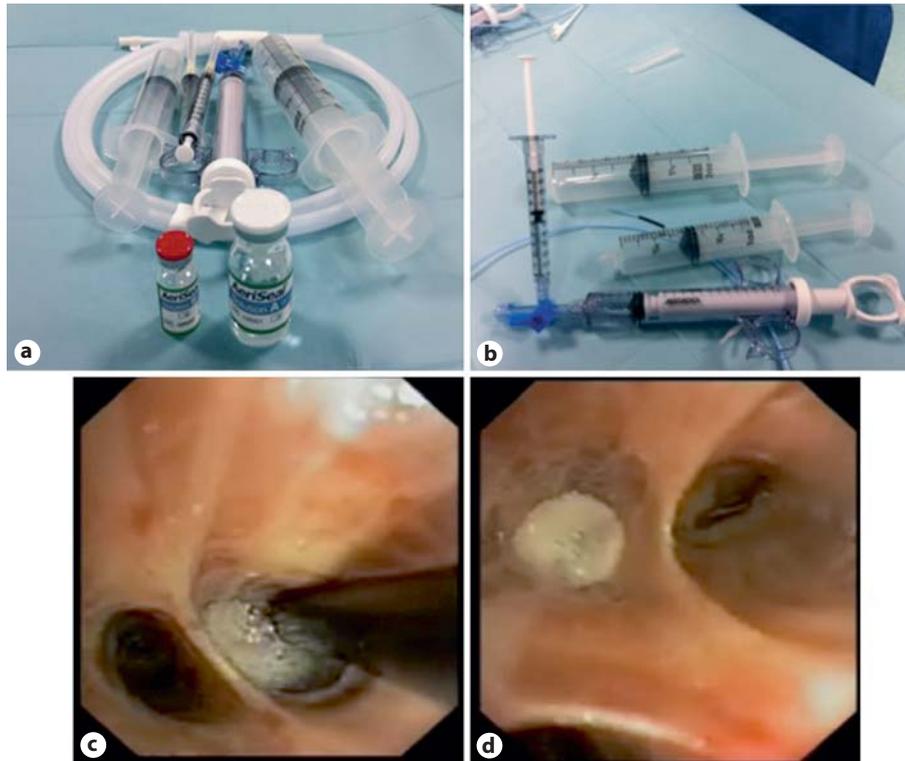
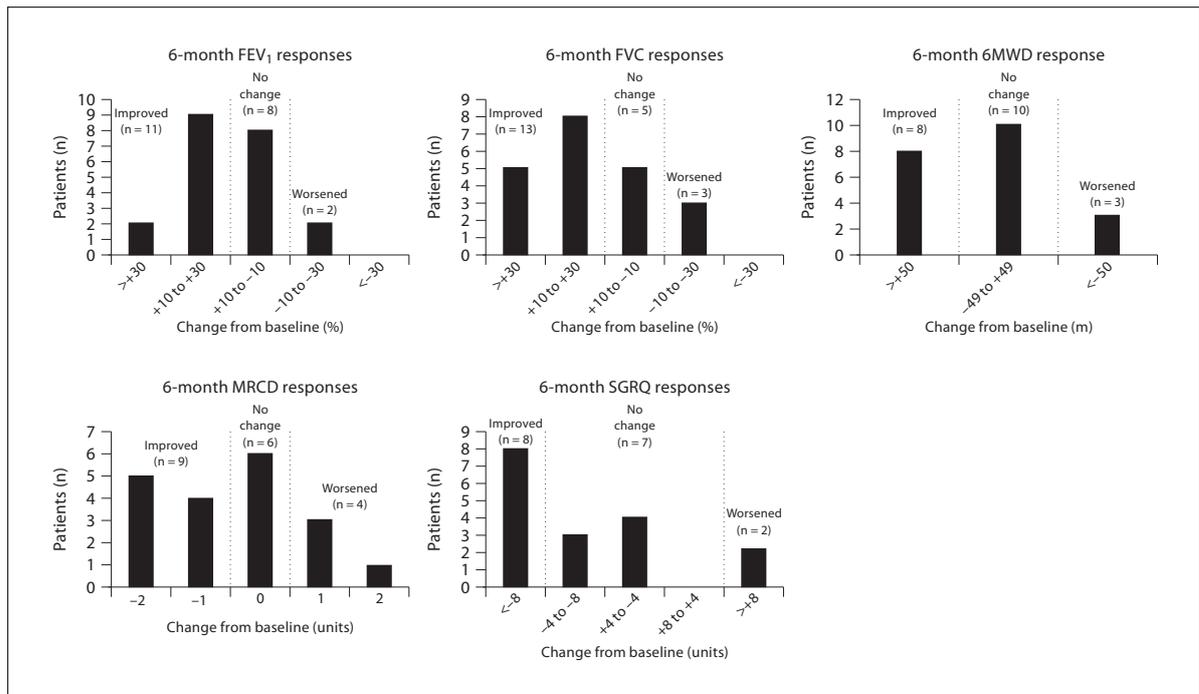


Figura 7

En un estudio multicéntrico realizado en 25 pacientes con enfisema heterogéneo avanzado en Alemania¹²⁰, el sellador de polímero sintético fue administrado inicialmente en 2-4 subsegmentos. Después de 12 semanas, se repetía el tratamiento en un total de 6 sitios.

Después de 12 semanas había una mejoría en el FEV₁ (+10.0 ± 19.8%), FVC (+15.8 ± 22.2%) y TM6M (+24.6 ± 58.9 m), mientras que RV / TLC disminuyó (-4.7 ± 9.5%), pero sólo la mejora de la FVC fue estadísticamente significativa. Los resultados fueron mejores en el 14 los pacientes en estadio GOLD III (FEV₁ = +15.9 ± 22.6%; FVC = +24.1 ± 22.7%; RV / TLC = -7.4 ± 10.3%; TM6M = +28.7 ± 59.6 m) en comparación con los 11 sujetos GOLD IV para los que el beneficio era menos relevante (FEV₁ = +2.3 ± 12.3%; FVC = +2.6 ± 21.1%; RV / TLC = -0.5 ± 6.4%; TM6M = +28.3 ± 58.4 m) (gráfica 1). No hubo complicaciones graves después del procedimiento inmediato y muertes relacionadas con el tratamiento. El tratamiento provocó con una reacción "de tipo gripal" con elevación de marcadores inflamatorios, disnea, fiebre y leucocitosis. En la radiografía de tórax, 16 pacientes tenían

infiltrados y 12 tenían dolor torácico (Figura 8). Estos síntomas fueron generalmente autolimitados y resueltos dentro de 24 a 96 h. Las exacerbaciones de la EPOC ocurrieron en 6 pacientes GOLD III y en 4 pacientes en estadio GOLD IV en el período después del tratamiento. Estos resultados eran prometedores, pero el pequeño número de pacientes hacía pensar en la realización de ensayos adicionales para poder sacar conclusiones definitivas acerca de la seguridad y la eficacia de sellador polimérico.



Gráfica 1. Respuesta a los 6 meses

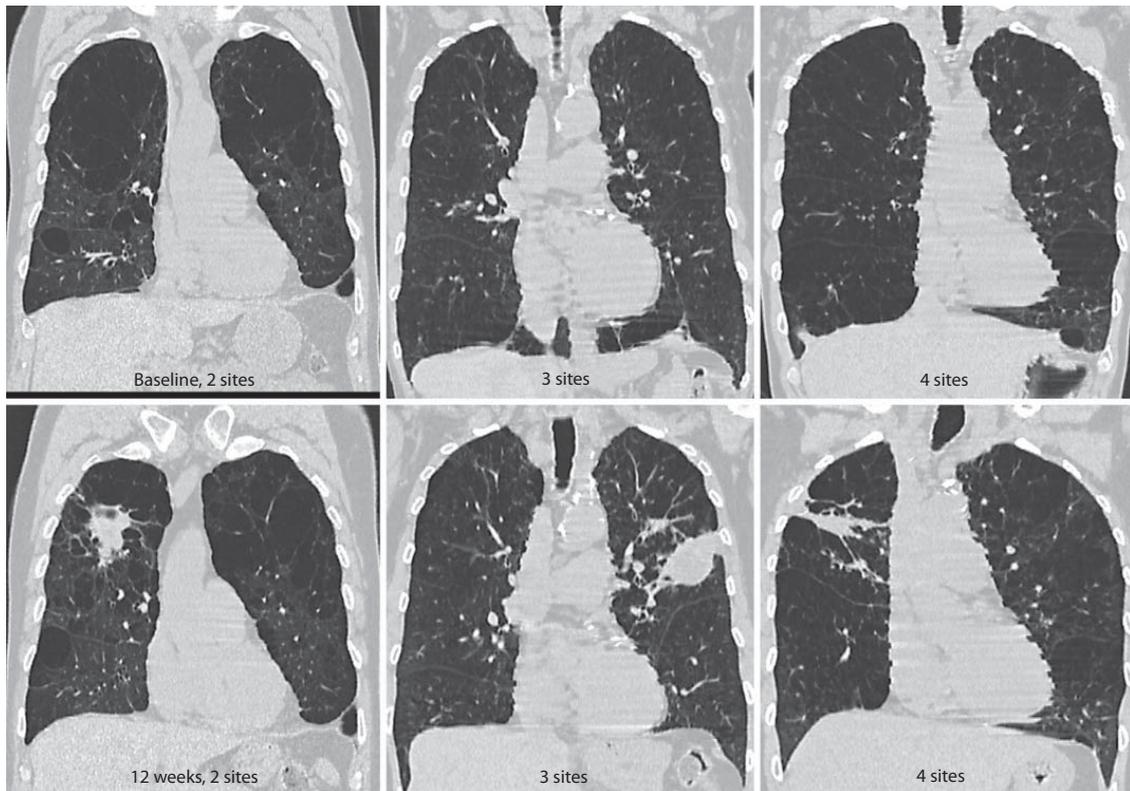


Figura 8. Imágenes de TAC coronal a las 12 semanas

Basándose de la evidencia anterior sobre sellador pulmonar polimérico, se puede concluir las siguientes consideraciones.

1. Este tratamiento actúa a nivel alveolar en lugar de a nivel de la vía aérea y por esta razón no deben ser influenciados por la ventilación colateral. Indicada por tanto en pacientes con y sin exclusión lobar completa .
2. El procedimiento parece fácil de realizar, pero, en contraste con las válvulas endobronquiales, no es reversible. Por tanto la selección del paciente óptimo y el lugar de administración del sellante es crucial.
3. El procedimiento está contraindicado si hay grandes bullas (15 cm) y en caso de enfisema predominante del lóbulo inferior.
4. La literatura existente se basa en un pequeño número de pacientes. Es por ello que se realizó un estudio multicéntrico, internacional, controlado, de fase IV, aleatorizado (ensayo ASPIRE) (suspendido temporalmente) para proporcionar más datos sobre este tipo de tratamiento.¹²¹
5. La aplicación de esta técnica a pacientes con enfisema homogéneo es también

objeto de evaluación en estudios piloto, pero los resultados aún no están disponibles.

1.13.3 Coils

Los Coils (PneumRx Inc., Mountain View, Calif., EE.UU.) son dispositivos de nitinol diseñados para comportarse como elementos elásticos capaces de retraer parénquima pulmonar afectado por el enfisema y consecuentemente reducir el volumen, la restauración de la tensión del tejido pulmonar (aumento mecánico de la retracción elástica del pulmón enfisematoso) y redirigir el aire a las zonas más sanas del pulmón (Figura 9).

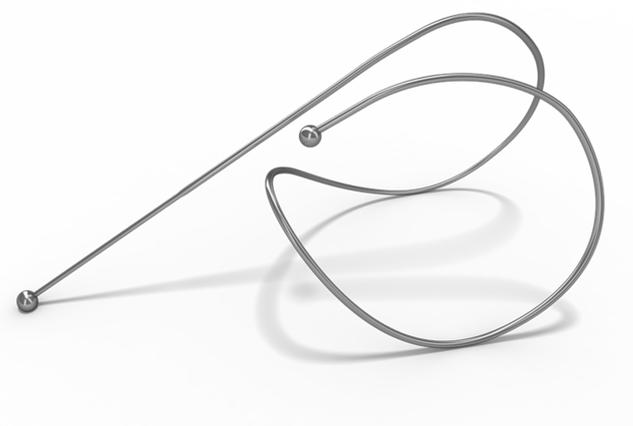


Figura 9

Los coils de nitinol se insertan broncoscópicamente, a través de un catéter en una posición enderezada y alargada en las vías respiratorias subsegmentarias, hacia la periferia del pulmón, recuperando su forma de bobina predeterminada tras el despliegue. El proceso de inserción requiere primero el avance de un alambre que sirve de guía en la vía aérea seleccionada hasta llegar a 15 mm de la superficie pleura. A continuación se inserta un catéter sobre el alambre guía y la bobina es empujada a través del catéter bajo control fluoroscópico. Después de la retirada del catéter, la bobina recupera su forma originales retrayendo el parénquima pulmonar circundante. Las bobinas están hechas en

una gama de longitudes (de 70-200 mm) y se despliegan en promedio, 10 bobinas por lóbulo tratado (Figuras 10 y 11).

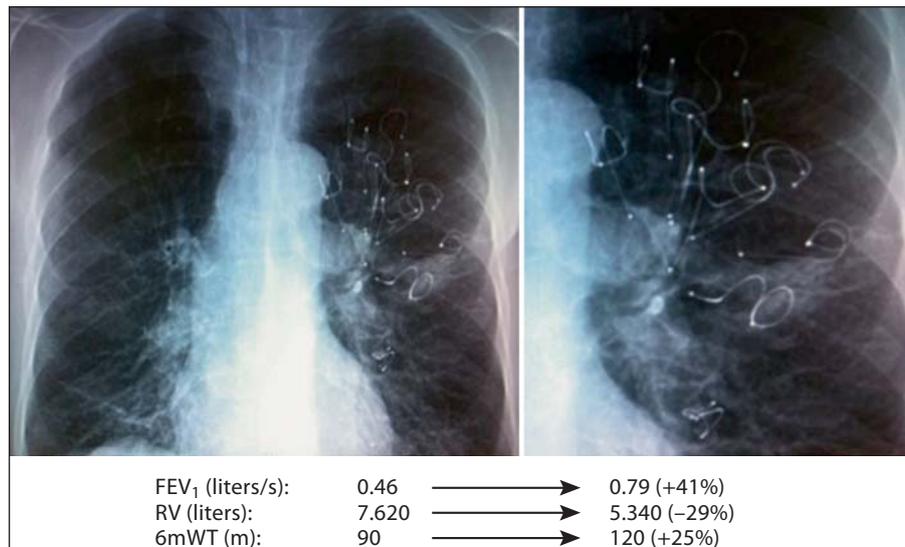


Figura 10

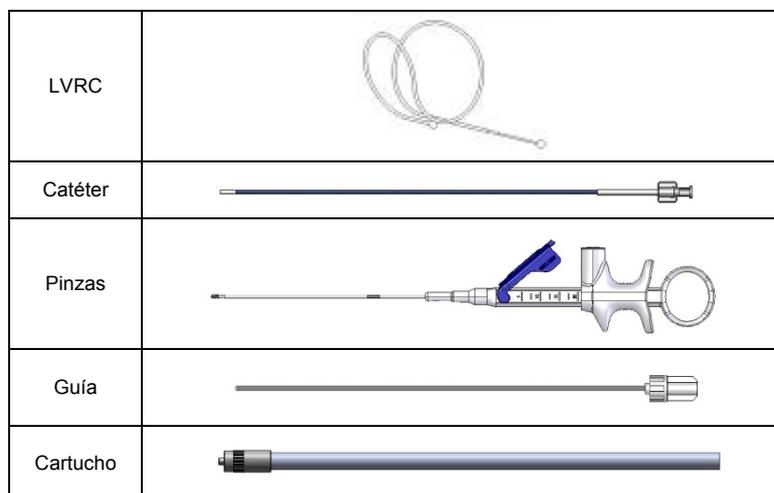


Figura 11

Un estudio piloto con 8 animales y 2 pulmones aislados humanos con implantación de 6 coils en cada uno, demostró una reducción media del volumen de 466 ml.¹²²

Estudios preliminares fueron diseñados sobre pacientes principalmente para evaluar la seguridad del procedimiento. En los primeros 11 pacientes tratados con coils, no se registraron casos de muerte, neumonía o neumotórax. Los eventos adversos fueron: un aumento de la disnea (6 casos), tos (5 casos), la exacerbación de la EPOC (3 casos) y dolor torácico (1 caso). Los datos de eficacia mostraron mejoras significativas sólo en los

pacientes afectados por enfisema heterogénea mientras que no hubo mejoras significativas en pacientes con enfisema homogéneo.¹²³

Recientemente, se publicaron los resultados en 16 pacientes con enfisema heterogéneo severa.¹²⁴ Doce pacientes fueron tratados de forma bilateral en dos procedimientos secuenciales y 4 pacientes recibieron el tratamiento en un solo pulmón. Se implantaron doscientos sesenta coils (una media de 10 por procedimiento). Seis meses después del procedimiento, hubo una mejora significativa en el FEV₁ (+ 14.9%), la FVC (+ 13,4%) y la capacidad de ejercicio (84,4 m en TM6M), mientras que el Volumen residual (RV) se redujo (-11.4%). También se observó una mejora significativa en la calidad de vida evaluada con el SGRQ (-14.9 puntos). No se produjeron complicaciones potencialmente mortales relacionadas con el implante del coil. Los eventos adversos fueron neumotórax 1 h después del procedimiento (1 caso), hemoptisis leve en el 75% de los procedimientos (se resolvieron espontáneamente en todos los casos) y dolor torácico transitorio en 4 casos.

Según estos datos se han emitido las siguientes conclusiones:

1. Los Coils parecen conferir beneficios a los pacientes con enfisema heterogéneo, independiente de la ventilación colateral.
2. No está claro que este dispositivo se pueda retirar mucho tiempo después de su colocación.
3. Los Coils requieren una cantidad mínima de tejido pulmonar para un rendimiento óptimo, y por esta razón no está indicado su uso si el parénquima pulmonar está demasiado destruido o si hay grandes bullas.
4. El número de pacientes tratados es aún pequeño pero los estudios están garantizados para definir mejor el perfil de eficacia y seguridad de este dispositivo. Recientemente, PneumRx recibió aprobación de la FDA para comenzar un ensayo clínico pivotal en más de 300 pacientes en los EEUU.

1.13.4 Otros dispositivos menos empleados

- Tapones (Spigots de Watanabe – Novatech, La Ciotat, France)

Los Spigots (tapones) de Watanabe, bloquean la embocadura bronquial dificultando el paso de aire. Se trata de dispositivos de silicona de forma cónica con una serie de tacos que permiten el anclaje a la pared bronquial y disponibles en tres medidas (5, 6 y 7 mm) que se introdujeron inicialmente en la práctica clínica para el tratamiento de la fístula pulmonar y neumotórax persistente con fugas aéreas continuas. (Figura 12)

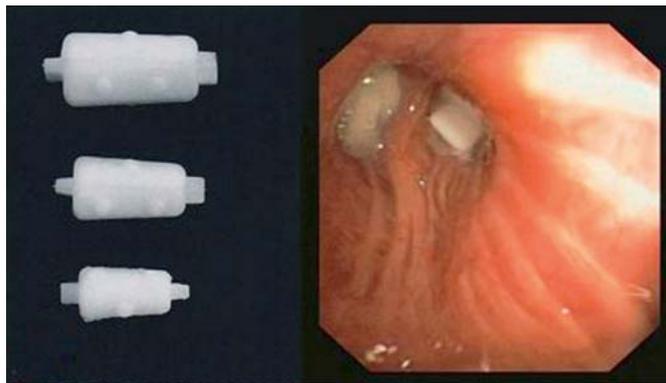


Figura 12

Sin embargo se han utilizado para lograr una reducción del volumen pulmonar en los casos de enfisema, pero los resultados limitados a un pequeño número de pacientes, sólo se han publicado en forma de resumen. En un estudio realizado por Miyazawa¹²⁵, de 7 pacientes que fueron tratados, 5 obtuvieron una mejora en la calidad de vida, la capacidad vital (de 2.54 a 2.82 litros) y la capacidad de ejercicio (desde 260 hasta 317 m en la prueba de la marcha de 6 minutos). La neumonía como complicación de este procedimiento se describe en 5 casos de los 40 tratados (12.5%). Demuestran por tanto mejoría funcional y clínica, pero un elevado número de neumonías por la falta de drenaje. Ensayo en curso en Japón del que aún no se tienen los resultados. Un estudio multicéntrico está en curso en Japón, pero los resultados aún no están disponibles.¹²⁶

- Válvulas Miyazawa

Más recientemente, se ha propuesto un tercer modelo de válvula (válvula endobronquial Miyazawa, Novatech, La Ciotat, Francia). La válvula de Miyazawa es un dispositivo de silicona cubierto con tachuelas para evitar la migración y un mecanismo de

pico de pato que permite la exhalación de aire desde el segmento de pulmón distal pero no permite la entrada al mismo. El primer estudio con la válvula de Miyazawa¹²⁷ en 12 pacientes afectados por enfisema avanzado reveló una reducción del volumen en el lóbulo tratado (-17.7% en 1 mes y 12% a los 6 meses) y una mejora de la calidad de vida y la capacidad de ejercicio (TM6M = + 47% en 1 mes y + 57% a los 6 meses). Otra experiencia positiva con esta válvula fue publicado como un informe del caso¹²⁸, pero se carece de estudios sobre un gran número de pacientes. (Figura 13)

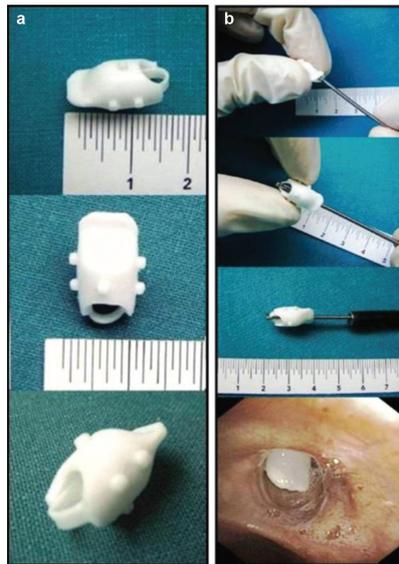


Figura 13

- Fenestraciones bronquiales o bypass de la vía aérea.

La técnica de las fenestraciones bronquiales (Sistema Exhale Enfisema Tratamiento, Broncus Technologies Inc., Mountain View, Calif., EE.UU.) se basa en la creación de vías extraanatómicas entre el parénquima pulmonar hiperinsuflado y vías respiratorias más grandes, con el objetivo de facilitar el vaciamiento y disminuir el atrapamiento aéreo. El sistema se basa en diferentes componentes: (1) una sonda flexible Doppler con un transductor ultrasónico en su punta, para identificar áreas libres de los vasos sanguíneos a nivel de los bronquios segmentarios, (2) una aguja de calibre 25 que se utiliza para perforar la pared bronquial, asociada con un balón de dilatación de 2,5 mm, (3) un catéter de liberación que se utiliza para colocar en el orificio un stent revestido de paclitaxel (longitud de 2 mm, diámetro interior 3,3 mm y el diámetro exterior 5,3 mm).

- Ablación térmica con vapor

La ablación térmica con vapor broncoscópica (InterVapor Uptake Medical, Seattle, Wash., EE.UU.) es una técnica que utiliza vapor de agua a alta temperatura instilado en los segmentos de pulmón afectados a través de un catéter en base a una cantidad precisa de energía (calorías / gramo de tejido pulmonar). El vapor calentado induce daño térmico y una reacción inflamatoria que es seguido por fibrosis permanente. Además de las respuestas celulares al daño por calor, la reducción del flujo sanguíneo induce isquemia que puede jugar un papel importante en la determinación reducción de volumen con esta técnica.¹²⁹

La eficacia de la ablación térmica de vapor se demostró en estudios en animales con pulmones normales o con enfisema inducido por papaína. El volumen de áreas objetivo se redujo hasta en un 80% y la cantidad de reducción de volumen fue proporcional a la dosis administrada de vapor.¹³⁰

El primer estudio de viabilidad en los seres humanos se llevó a cabo en 11 pacientes con enfisema heterogéneo severo que se sometieron a la aplicación broncoscópica de vapor a una energía térmica baja de 5 cal/ gr tejido pulmonar, en un lóbulo superior.¹³¹ Los resultados de eficacia a los 6 meses fueron modestos y no mostraron cambios en el FEV₁ o RV, pero no hubo una mejora en la capacidad de difusión (+ 16%), en la puntuación de la disnea y la calidad de vida evaluada con el SGRQ (de 64.4 a 49.1 puntos). Las reacciones adversas graves incluyeron 5 casos de neumonía bacteriana y 2 casos de exacerbación de la EPOC.

En un posterior estudio más amplio en 44 pacientes con enfisema heterogéneo del lóbulo superior, se administró una dosis más alta de vapor (10 cal / g de tejido pulmonar).¹³² Un total de 72 y 58 segmentos se trataron en el lóbulo superior derecho (n = 24) y el lóbulo superior izquierdo (n = 20), respectivamente. A los 6 meses, hubo una mejora significativa en FEV₁ (+140 ± 26.3 ml) y FVC (+ 271.0 ± 71.9 ml) y una reducción en RV (-406.0 ± 112.9). También hubo una mejora significativa en la calidad de vida, el índice de disnea y la capacidad de ejercicio (TM6M = +46.5 ± 15.0 metros). Después de 6 meses, la medición por TCAR del volumen lobular se redujo en un 48%. Por otra parte la integridad de la fisura lobular tuvo un efecto nulo o mínimo sobre la reducción de

volumen pulmonar y en las mejoras de los resultados clínicos.¹³³ Los principales eventos adversos totales observados fueron: exacerbaciones de la EPOC (10 casos), la neumonía (6), infecciones de las vías respiratorias (5) y hemoptisis (3). Todos los eventos adversos se resolvieron con tratamiento médico, a excepción de 1 paciente que murió por una exacerbación de la EPOC que se produjo 67 días después del tratamiento.

A raíz de estos estudios se emitieron unas conclusiones similares a los otros procedimientos anteriormente mencionados:

1. El tratamiento no está influenciada por el colateral ventilación.
2. El procedimiento no es reversible.
3. La técnica se utilizó sólo en pacientes con enfisema heterogéneo del lóbulo superior y no se dispone de datos para el enfisema de lóbulos inferiores o para pacientes con enfisema homogéneo.
4. Los resultados son reproducibles sólo en un pequeño número de pacientes y por tanto se requieren estudios adicionales con mayores tamaños muestrales.

Recientemente, se publicaron los resultados de un estudio controlado simulado (ensayo EASE) aleatorizado, doble ciego en 315 pacientes con enfisema e hiperinflación severa (RV / TLC 10.67).¹³⁴ Doscientos ocho pacientes fueron tratados con derivación de la vía aérea y 107 pacientes de control se sometieron a procedimientos simulados. Se observó una mejoría inmediata después del procedimiento, pero a los 6 meses no se observaron diferencias entre el grupo de tratamiento y el grupo control. Los autores concluyeron que la derivación de la vía aérea no es capaz de proporcionar un beneficio sostenible a largo plazo en pacientes con enfisema homogéneo grave.

Como consecuencia de este estudio, Broncus Technologies Inc. está explorando nuevas maneras de extender el beneficio procedimiento, pero por el momento el procedimiento se ha abandonado y actualmente no hay ensayos clínicos en marcha.¹³⁵

En la última década, los sistemas para el tratamiento broncoscópico del enfisema han despertado un gran interés entre los neumólogos, convirtiéndose en una de las innovaciones tecnológicas más emocionantes en el campo de la broncoscopia. A pesar de que los resultados son prometedores (las mejoras funcionales son mayores que los obtenidos en un ensayo farmacológico utilizando broncodilatadores y antiinflamatorios), las indicaciones y los resultados de eficacia y seguridad reales a largo plazo no han sido aún bien definidos.

La Tabla 8 resume los efectos de los diferentes procedimientos en los parámetros funcionales.

Tabla 8

Técnica	Estudio	n	FEV ₁	RV	TM6M	SGRQ	Notas
Zephyr®	Wan	98	+ 10.7%	- 4.9%	+ 23%	nd	Resultados a 3 meses
Zephyr®	VENT – US	220	+ 4.3%	-1.29%	+ 2.5%	-2.8	Resultados a 6 meses
Zephyr®	VENT – US (Enfisema heterogeneo)	68	+ 10.7%	nd	+12.4%	nd	Resultados a 6 meses
Zephyr®	VENT – US (integridad fisuras)	68	+16.2%	nd	+ 7.7%	nd	Resultados a 6 meses
Zephyr®	VENT - Europeo	111	+ 7.0%	nd	+ 4.4%	- 5.0	Resultados a 6 meses
Zephyr®	VENT – Europeo (integridad fisuras)	44	+ 16%	nd	+ 11.0%	- 6.0	Resultados a 6 meses
Zephyr®	VENT – Europeo (integridad fisuras + oclusión completa)	20	+ 26%	- 14%	+ 22.0%	- 10.0	Resultados a 6 meses
IBV®	Sternman	91	No cambios	No cambios	No cambios	- 8.2	Resultados a 6 meses
Espuma	Herth	21	+ 10.0%	-4.7%	+ 8.3%	- 7.5	Resultados a 6 meses
Espuma	Herth (EPOC III)	14	+ 15.9%	-7.4%	+8.8%	- 9.9	Resultados a 6 meses
Coils	Slebos	16	+14.9%	-11.4%	+ 24.9%	- 14.9	Resultados a 6 meses
Vapor	Snell	44	+ 17.0%	- 6.0%	+ 2.9%	- 14	Resultados a 6 meses

Los efectos de estas técnicas broncoscópicas no solo se basan en la reducción de volumen pulmonar sin más, sino que hay otros mecanismos potenciales que pueden estar involucrados en la mejoría de los pacientes (redistribución de flujo de aire, la restauración de la tensión del tejido pulmonar y la influencia de la relación ventilación / perfusión), por lo que parece más apropiado emplear el término descriptivo de “Reducción de volumen pulmonar broncoscópico” que el de “tratamiento broncoscópico del enfisema”.

El emergente escenario de estas técnicas se basan en la definición de los diferentes fenotipos enfisema, ya que no todos los procedimientos están indicados en todos los casos y cada técnica parece proporcionar un mayor beneficio para los subgrupos específicos de pacientes. Las evaluaciones de la ventilación colateral, la heterogeneidad y distribución del enfisema, el grado de hiperinflación pulmonar y la consistencia del tejido son los elementos que deben ser considerados cuidadosamente para elegir la mejor técnica para cada paciente individual.

Por lo tanto la selección de los pacientes y una estrecha cooperación entre broncoscopistas, clínicos y radiólogos, es clave para el éxito de un tratamiento concreto. De acuerdo con estas consideraciones, el tratamiento broncoscópico del enfisema se debe realizar en centros seleccionados con experiencia en diversas modalidades de tratamiento. Estos centros también deben tener la experiencia necesaria para la selección adecuada de los pacientes basado en las características clínicas, funcionales y de imagen y tener la capacidad para el seguimiento de los pacientes, proporcionando terapias alternativas en el caso de fracaso del tratamiento broncoscópico.

En conclusión, hay que subrayar que la evidencia sobre la eficacia y seguridad del tratamiento broncoscópico del enfisema todavía se basa principalmente en estudios con pequeños grupos de pacientes. Sin embargo, varios estudios están en curso y en un futuro próximo vamos a adquirir más conocimientos que deberían conducir a una mejor optimización de estos procedimientos. Mientras tanto, el tratamiento broncoscópico de enfisema no puede aún ser considerado como un estándar de atención y los pacientes deben ser tratados en el contexto de ensayos clínicos o registros controlados, con programas bien definidos de evaluación y seguimiento.

HIPÓTESIS DE TRABAJO

La cirugía de reducción de volumen pulmonar ha sido un gran avance en el manejo quirúrgico de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) desde el desarrollo de trasplante de pulmón hace más de 30 años. Ciertamente proporciona una mejoría fiable de los síntomas en un grupo bien seleccionado de pacientes. En este sentido el estudio NETT (*National Emphysema Treatment Trial*) obtuvo mejoras en la supervivencia y beneficios funcionales en aquellos casos seleccionados con enfisema heterogéneo de predominio en lóbulos superiores y la capacidad de ejercicio limitada. Sin embargo, este procedimiento tiene sus inconvenientes en relación a un relativamente alto precio con una mala relación costo-eficacia debido al número de resultados clínicos adversos, fugas aéreas prolongadas, la hospitalización potencialmente prolongada y la atención a largo plazo que requiere. Los pacientes con la enfermedad más avanzada muestran una alta tasa de mortalidad y con resultados menos favorables. Por tanto el famoso estudio NETT mostró unos datos estremecedores del tratamiento quirúrgico: mortalidad del 5%, complicaciones intraoperatorias del 9%, complicaciones postoperatorias >50% (reintubación, 21.8%; arritmias, 18.6%; neumonía, 18.2%; readmisión en UVI, 11.7%; traqueotomía, 8.2%), el 28% de los pacientes precisaban hospitalización superior a un mes, y solamente el 30% de los tratados eran subsidiarios de mejorar. Además es sorprendente saber que en la década de los noventa se realizaban en Estados Unidos más de 4.000 intervenciones anuales de reducción de volumen pulmonar, mientras que ahora tan solo se llevan a cabo unos 200 procedimientos.

Por estas razones han surgido diversos tratamientos endoscópicos del enfisema que intentan reproducir los beneficios del NETT utilizando procedimientos menos invasivos, potencialmente reversibles, menos complicaciones, reducir la morbilidad y los costes asociados. En la actualidad los dispositivos más difundidos para el tratamiento endoscópico del enfisema avanzado son: 1) Válvulas endobronquiales; 2) Espuma Selladora; 3) Coils. La mayoría de estudios publicados hasta el momento actual, reconocen que estos procedimientos son capaces de mejorar los parámetros funcionales, síntomas y calidad de vida. Sin embargo, no existe en la literatura ninguna publicación

que compare las diferentes técnicas endoscópicas entre sí en cuanto a eficacia, complicaciones y mortalidad. Tampoco existen trabajos que describan los factores pronósticos que afecten a la morbilidad y mortalidad de los pacientes que han recibido estos tratamientos.

Con el presente trabajo queremos determinar los factores clínicos, radiológicos y funcionales que predicen la morbilidad y mortalidad de los pacientes sometidos a las técnicas de reducción de volumen pulmonar endoscópicas y por otra parte describir la evolución de los diferentes parámetros funcionales, principalmente el volumen residual como reflejo del atrapamiento aéreo. Esos factores podrían influir en un futuro para ayudar a seleccionar a los pacientes más adecuadamente.

2. OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRIMARIO.

- Determinar los factores predictores relacionados con la morbilidad y mortalidad de los tratamientos endoscópicos en el tratamiento del enfisema severo.

2.2. OBJETIVO SECUNDARIO.

- Evaluar la respuesta en la disminución del RV en las tres técnicas endoscópicas así como su mantenimiento en el tiempo de la respuesta a los 6 meses y al año.

3. PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS

3. PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS

Se inició un periodo de aprendizaje tutorizado en tres técnicas diferentes de Reducción de volumen pulmonar endoscópico (RVPe) en la Unidad de Broncoscopia y Neumología Intervencionista del Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz (FJD), adscrito a la Universidad Autónoma de Madrid. Tras superar la curva de aprendizaje se comenzó el estudio aprobado por el Comité Ético de Investigación clínica de la FJD. En todo momento se adoptaron normas de buena práctica y de investigación clínica de acuerdo con las recomendaciones la 18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki 1964 y revisiones posteriores.

Antes de realizar cualquier procedimiento el paciente firmó el documento específico de consentimiento informado (ANEXO 1) tras haber sido explicado detenidamente, y tomando el paciente un tiempo para su consideración. Se respetó el derecho del participante a negarse a participar sin dar razones. Una vez que el paciente ha entrado en el estudio, el médico es libre de iniciar un tratamiento alternativo al especificado en el protocolo en cualquier momento si lo considera oportuno por el interés de los pacientes. Todos los pacientes son libres de retirarse en cualquier momento del protocolo de tratamiento sin dar razones y sin perjuicio de su posterior tratamiento. Se preservó la confidencialidad de los pacientes que tomaron parte en el estudio según la Ley de Protección de Datos.

El estudio no ha sido patrocinado por la industria farmacéutica ni tampoco existe conflicto de interés en ninguno de los médicos y participantes del estudio.

3.1 Selección de pacientes

3.1.1 Criterios de inclusión

Pacientes con Enfisema Pulmonar avanzado y sintomático o con deterioro progresivo, con las siguientes características:

- EPOC GOLD III / IV, en situación estable.
- VR > 175 % del predicho postbroncodilatador (postBD).
- FEV₁ 20 - 45% del predicho postBD.
- TLC > 100% del predicho postBD.
- Enfisema heterogéneo u homogéneo.
- Existencia de suficiente tejido pulmonar visualizado por TAC.
- Test de la marcha de los 6 minutos > 140 metros.
- DLCO 25 – 55%.

3.1.2 Criterios de exclusión

- Infección pulmonar activa.
- Hospitalizaciones por exacerbación de su EPOC en los últimos 2 – 3 meses.
- Más de 3 hospitalizaciones por infecciones respiratorias en el año previo.
- Paciente en tratamiento antitrombótico que no puede ser interrumpido antes de los 7 días del procedimiento (excepto ácido acetil salicílico)
- Cáncer de pulmón, cirugía pulmonar, lesiones cicatriciales, fibrosis y nódulo pulmonar sospechoso.
- Cambios en el FEV₁ > 20% (o para pacientes con FEV₁ por debajo de 1 L, un cambio de más de 200 ml) postBD.
- Bulla gigante con una extensión más de 1/3 del volumen pulmonar.
- Hipertensión Pulmonar cuantificada por Ecocardiografía (presión de la arteria pulmonar sistólica más de 50 mmHg).
- Bronquiectasias.
- Tabaquismo activo.

3.2 Diseño

Se ha realizado un estudio prospectivo, unicéntrico, observacional, en un grupo de pacientes con Enfisema Pulmonar avanzado sometidos al procedimiento de Reducción de volumen pulmonar endoscópico (RVPe) en el Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz Fundación de Madrid.

Entre Enero de 2013 y Abril de 2015, se incluyeron 52 pacientes con enfisema pulmonar severo para realizar una de las técnicas de RVPe según indicación específica. Los pacientes procedían del área sanitaria de la Comunidad de Madrid y de diferentes áreas sanitarias de varias Comunidades Autónomas del territorio español. Todos ellos habían recibido tratamiento a dosis plenas (según directrices de la guía GOLD 2014 o GesEPOC 2014), se había comprobado el correcto cumplimiento y adherencia terapéutica además haber recibido programas de Rehabilitación Respiratoria previamente a la inclusión en el estudio.

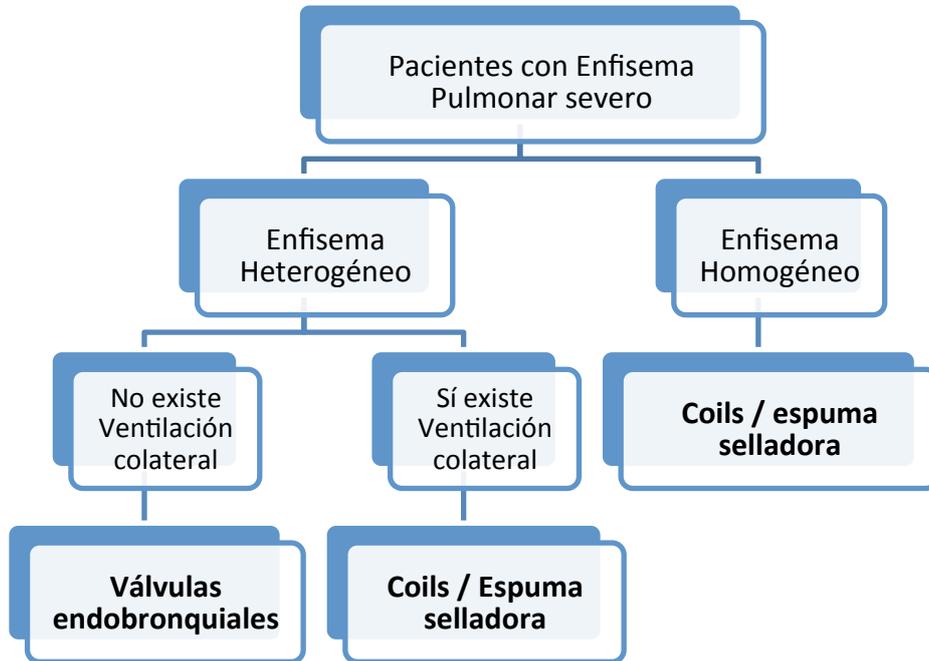
3.2.1 Selección de la técnica de RVPe (Figura 14)

Tras la realización de un TAC torácico de Alta Resolución (TCAR) para caracterizar las áreas más afectadas, se clasificaba el enfisema en predominantemente homogéneo o heterogéneo.

- a) Pacientes con Enfisema Heterogéneo: Se valoraba la existencia o no de ventilación colateral (mediante evaluación de la integridad de las fisuras en la TC y / o por la evaluación Chartis).
 - i. Si no existía ventilación colateral, la opción preferida son las válvulas unidireccionales.
 - ii. Si había evidencia de la ventilación colateral (sin integridad fisura en la TC y / o por la evaluación Chartis), se consideraban otras modalidades de tratamiento:
 - i. Si existía suficiente tejido pulmonar valorado por TCAR, se consideraba Coils o espuma selladora.

- ii. Si no existía suficiente tejido pulmonar, la espuma selladora era la primera opción.
- b) Pacientes con Enfisema Homogéneo: Se consideraba el tratamiento con Coils o espuma selladora.

Figura 14



3.2.2 Procedimiento

La realización de los procedimientos endoscópicos se efectuó mediante broncoscopia flexible (videobroncoscopio marca Olympus® modelos BF-T180 y BF-Q190 con un canal de trabajo de 2.8 mm), bajo sedación profunda (respiración espontánea) controlada por anestesista, anestesia local e intubación con mascarilla laríngea. Previamente los pacientes habían sido sometidos a una broncoscopia flexible convencional para una valoración preliminar de la vía aérea.

En el caso de pacientes con Enfisema Heterogéneo se procedió en un segundo tiempo a la valoración de la ventilación colateral mediante un neumotacómetro (Sistema Chartis® de la marca Pulmonx Inc, Redwood City, EEUU), acoplado a un balón endobronquial que se introduce a través de la luz del broncoscopio, se infla a nivel del bronquio segmentario del lóbulo pulmonar afectado y bloquea el flujo de aire. El sistema

calcula la resistencia de la vía aérea distal al balón endobronquial y mide la existencia o no de la circulación colateral.

En el caso de la evidencia de circulación colateral, el flujo espiratorio persiste en el tiempo sin cambios en la presión intrabronquial.

En el caso de la ausencia de ventilación colateral, el flujo espiratorio disminuye paulatinamente a medida que aumenta la presión intrabronquial.

3.2.2.1 Colocación de válvulas endobronquiales

En pacientes con Enfisema Heterogéneo, una vez identificada la ausencia de ventilación colateral, el siguiente paso es medir el calibre del bronquio para elegir el diámetro de la válvula que mejor se adapte al mismo. La válvula se introduce mediante un catéter a través del canal de trabajo del broncoscopio y al liberarla se autoexpande, anclándose a la mucosa bronquial.

Durante todo el procedimiento se monitoriza cuidadosamente la profundidad de la anestesia y las constantes vitales, y al finalizar su colocación se realiza una radiografía de tórax o una TC si fuera necesario para descartar complicaciones, constatar la reexpansión pulmonar y su correcto enclave.

3.2.2.2 Colocación de la espuma selladora

En pacientes con Enfisema Heterogéneo con ventilación colateral o Enfisema Homogéneo, se empleó inicialmente la espuma selladora AeriSeal® (Aeris Therapeutics, Woburn, Mass., EE.UU) hasta que se dejó de comercializar por problemas económicos del fabricante del dispositivo.

El tratamiento se administraba con el broncoscopio en posición enclavada, de manera que se extendía el instrumento para acomodarlo de manera ajustada contra las paredes de la vía aérea. El catéter se introducía por el canal de trabajo del broncoscopio hasta que la punta sobresale aproximadamente 4 cm de la punta del broncoscopio. La posición enclavada se mantiene durante toda la aplicación de la espuma selladora, con objeto de evitar que se derrame el producto. Cada dosis de la espuma selladora se

prepara para la administración una vez enclavado el broncoscopio a la cabecera del paciente.

La Solución A se mezclaba con la Solución B y 15 ml de aire. Se generaba así una espuma haciendo pasar el producto en uno y otro sentido a través de una llave de paso entre las dos jeringas. La espuma líquida selladora se inyectó en 5 segundos y polimerizaba en el área que pulmonar donde se aplicaba.

La posición enclavada se mantiene durante 1 minuto tras la aplicación, con objeto de permitir una polimerización completa, y durante este periodo la espuma líquida se transformaba en una película adhesiva pegajosa. A continuación se recolocaba el broncoscopio en el siguiente lugar de tratamiento y se repetía la operación hasta haber completado todos los tratamientos. Una vez se aproximan las superficies de tejido dentro del área tratada, la película adhesiva sellaba el área dejándola cerrada para asegurar una respuesta duradera.

3.2.2.3 Colocación de los Coils

En paciente con Enfisema Heterogéneo con ventilación colateral o Enfisema Homogéneo, se empleaban también los coils, sobre todo cuando dejó de comercializarse la espuma selladora AeriSeal. El sistema constaba de coils estériles y un sistema de introducción estéril, desechable, para un solo paciente, que constaba de un cartucho, un catéter, una guía y pinzas.

El coils está hecho de nitinol. El coil automático se introducía directamente en la vía respiratoria y recuperaba una forma predeterminada no recta cuando se desplegaba. El coil actuaba curvando la vía respiratoria y comprimiendo el parénquima pulmonar enfermo para lograr el objetivo de reducir el volumen pulmonar, de manera similar a la reducción quirúrgica del volumen pulmonar (RQVP). El dispositivo aplicaba tensión al tejido circundante, lo que incrementaba la retracción elástica y redirigía el aire a las porciones más sanas del pulmón. Este tratamiento actuaba sobre las regiones locales enfermas del pulmón; por tanto, podía hacer falta más de un coil para lograr un efecto adecuado. Se podía emplear un solo sistema de introducción para introducir varios coils en el mismo paciente.

El uso indicado del sistema de introducción es introducir los coils de forma segura. La guía servía para conducir el catéter, facilitando el avance del sistema hacia las vías respiratorias ideales, y también facilitaba la selección de la longitud del coil adecuado. El catéter funcionaba como un conducto para introducir el coil desde el exterior del paciente hasta el interior de los pulmones. El catéter se podía utilizar también para extraer el coil. El cartucho enderezaba la bobina, se acoplaba al catéter y facilitaba el proceso de cargar el coil en el catéter. Las pinzas se acoplaban al extremo proximal del coil y la introducían a través del catéter. Las pinzas se podían utilizar también para extraer el coil.

La intervención estaba diseñada para realizarse empleando un broncoscopio terapéutico con un canal de trabajo de 2.8 mm y radioscopia para la visualización más allá del broncoscopio.

3.2.3 Protocolo terapéutico antes del procedimiento

Los pacientes ingresan en Planta de Neumología previamente al procedimiento. Se inicia el tratamiento antibiótico, corticoideo y broncodilatador. (Tabla 9)

Tabla 9

DÍA 1: INGRESO EN PLANTA DE NEUMOLOGÍA
<ul style="list-style-type: none">• Amoxicilina – ácido clavulánico 2 gr ev cada 8 horas o Levofloxacino 500 mg oral cada 24 h.
<ul style="list-style-type: none">• Metilprednisolona 20 mg ev cada 8 h.
<ul style="list-style-type: none">• Nebulizaciones con Salbutamol 5 mg, 1 cc cada y Bromuro de Ipratropio 500 mcg cada 6 horas durante el ingreso (si antecedentes cardiológicos importantes, no administrar salbutamol).
- Realización del procedimiento broncoscópico y dieta absoluta hasta 2 horas después del procedimiento.
- Realizar por la tarde el mismo día una Radiografía de tórax de control siempre.

3.2.4 Protocolo terapéutico durante el procedimiento

Los pacientes que van a ser intervenidos mediante Válvulas Spiration® o Coils requieren anestesia general e intubación orotraqueal con mascarilla laríngea según indicación del médico anestesista, ya que son procedimientos de mayor duración y que precisan de cierto grado de relación muscular.

Los paciente sometidos a intervención mediante Válvulas Zephyr® o Espuma selladora únicamente precisan sedación consciente sin intubación orotraqueal, ya que se trata de procedimientos más breves.

3.2.5 Protocolo terapéutico tras el procedimiento

Mantenimiento y continuación del tratamiento antibiótico y corticoideo. (Tabla 10)

Tabla 10

DÍA 2: ALTA SI NO HAY COMPLICACIONES
<ul style="list-style-type: none"> • Amoxicilina – ácido clavulánico 875/125 mg oral cada 8 horas o Levofloxacino 500 mg oral cada 24 h, hasta completar 7 días.
<ul style="list-style-type: none"> • Metilprednisolona 40 mg oral en pauta descendente: 1.5 comprimidos cada 24 horas durante 3 días; 1 comprimido cada 24 horas durante 3 días; 0.5 comprimidos cada 24 h durante 3 días y retirar.
- Debe continuar con su tratamiento habitual.
- Revisión en un mes en consultas con realización de un test de St George, pruebas de función pulmonar: Espirometría con test broncodilatador, test de difusión pulmonar, pletismografía, gasometría arterial basal y TM6M
- Revisión a los 3, 6, 12, 18 y 24 meses con realización de un test de St George, pruebas de función pulmonar: Espirometría con test broncodilatador, test de difusión pulmonar, pletismografía, gasometría arterial basal y TM6M

3.3. Variables y recogida de datos (Tabla 11)

Variables independientes	Edad
	Sexo
	Índice de paquetes – año (IPA)
	Oxigenoterapia domiciliaria (OCD)
	Índice de masa corporal (IMC)
	Comorbilidades
	Ingresos previos por motivos respiratorios
	Puntuación BODE
	Déficit de α 1 antitripsina
	Hipertensión Pulmonar
	Distribución del enfisema por TCAR
	Ventilación Colateral
	Tipo de tratamiento
	Localización del dispositivo
	FEV ₁ basal
	TLC basal
	RV basal
	RV/TLC
	DLCO basal
	TM6M
Cuestionario St George basal	
Variables dependientes	FEV ₁ a los 6 y 12 meses
	TLC a los 6 y 12 meses
	RV a los 6 y 12 meses
	RV/TLC a los 6 y 12 meses
	DLCO a los 6 y 12 meses
	TM6M a los 6 y 12 meses
	Cuestionario St George a 6 y 12 meses
	Complicaciones a 6 y 12 meses
	Mortalidad a 6 y 12 meses

3.3.1 Variables independientes

En primer lugar se analizaron en situación basal (antes de la realización de los procedimientos) las siguientes variables demográficas, clínicas, funcionales, radiológicas y el tipo de dispositivo empleado según indicación preestablecida en función del tipo de enfisema y existencia o no de ventilación colateral:

- **Edad:** expresada en años.
- **Sexo:** definido como hombre o mujer
- **Índice de paquetes-año (IPA)**
- **Tratamiento con oxigenoterapia domiciliaria.**
- **Índice de masa corporal (IMC):**
 - i. Definido por la fórmula $IMC = \text{Peso (kg)} / \text{Talla}^2 \text{ (m)}$, expresado como Kg/m^2 .
- **Presencia de comorbilidades:**
 - ii. Hipertensión arterial (HTA).
 - iii. Cardiopatía estructural o coronaria.
 - iv. Patologías respiratorias previas: neumotórax previo, bronquiectasias colonizadas, Tuberculosis previa o Ca. Pulmón.
- **Ingresos previos por motivos respiratorios.**
- **Puntuación BODE:** definido por la puntuación obtenida en el índice BODE y expresada de forma continua. Se trata de un predictor de mortalidad al año de los pacientes con EPOC. Para el análisis estadístico se categorizó la variable según los cuartiles establecidos por Celli y cols (Tabla 12)

Tabla 12

Puntuación BODE	Gravedad	Mortalidad al año
0 - 2	Leve	20 %
3 - 4	Moderada	30 %
5 - 6	Grave	40 %
7 - 10	Terminal	80 %

- **Déficit de α 1 antitripsina.**
- **Hipertensión pulmonar:** definido por una presión en arteria pulmonar mayor a 35 mmHg por Ecocardiografía.
- **Distribución del enfisema y predominio del mismo:** definido como los hallazgos radiológicos de Enfisema Centrolobulillar, Paraseptal, Panlobulillar, Centorlobulillar + Paraseptal y Centrolobulillar + Panlobulillar.
- **Ventilación Colateral:** medida mediante el Sistema Chartis®.
- **Tipo de dispositivo:** Válvulas, espuma selladora o coils.
- **Localización del dispositivo:** En el lóbulo superior derecho (LSD), lóbulo medio (LM), lóbulo inferior derecho (LID), lóbulo superior izquierdo (LSI) y lóbulo inferior izquierdo (LII).

Por otra parte a todos los pacientes se realizó una Espirometría con prueba broncodilatadora, test de la difusión y medición de volúmenes pulmonares mediante Pletismografía en situación basal (es decir, antes del tratamiento broncoscópico) cuyos resultados se interpretaron según las directrices de la normativa SEPAR (2013),¹³⁶ así como un test de la marcha de los 6 minutos. Las variables funcionales basales determinadas fueron:

- **FEV₁ basal postbroncodilatador:** expresado como valor absoluto, en L , y como porcentaje de los valores teóricos predichos que le corresponderían de acuerdo con su edad, sexo, talla y raza.
- **RV basal** (volumen residual): expresado como valor absoluto, en L, y también como porcentaje de los valores teóricos predichos que le corresponderían de acuerdo con su edad, sexo, talla y raza.
- **RV/TLC basal** (relación entre RV / TLC): expresado en porcentaje.
- **DLCO basal** (difusión de CO): expresado en porcentaje.
- **TM6M basal** (test de la marcha de 6 minutos): Valor en metros de la distancia máxima que el paciente puede recorrer en 6 minutos

Dentro de estas variables independientes se analizó el impacto de la enfermedad respiratoria en el estado de salud y bienestar, percibido por los pacientes respiratorios antes de la realización de los procedimientos, mediante el **Cuestionario de calidad de**

vida de StGeorge en su versión española de 1.991, adaptada por M. Ferrer, J. Alonso y JM. Antó 1993. Al ser además un cuestionario sensible, refleja también los cambios en la actividad de la enfermedad. En el Anexo 2 se muestra el cuestionario de calidad de vida de St George empleado y en Anexo 3, la hoja de recogida de datos basales de los pacientes utilizada.

3.3.2 Variables dependientes

A los 6 y 12 meses se recogían las siguientes variables:

- **FEV₁ postbroncodilatador** (volumen espiratorio forzado al primer segundo postbroncodilatador, a los 6 y 12 meses): expresado como valor absoluto, en L, y también como porcentaje de los valores teóricos predichos que le corresponderían de acuerdo con su edad, sexo, talla, raza.
- **TLC** (capacidad pulmonar total, a los 6 y 12 meses): expresado como valor absoluto, en L, y también como porcentaje de los valores teóricos predichos que le corresponderían de acuerdo con su edad, sexo, talla y raza.
- **RV** (volumen residual, a los 6 y 12 meses): expresado como valor absoluto, en L, y también como porcentaje de los valores teóricos predichos que le corresponderían de acuerdo con su edad, sexo, talla y raza.
- **RV/TLC** (relación entre VR / TLC a los 6 y 12 meses): expresado en porcentaje.
- **DLCO** (difusión de CO a los 6 y 12 meses): expresado en porcentaje.
- **TM6M** (test de la marcha de 6 minutos a los 6 y 12 meses): Valor en metros de la distancia máxima que el paciente puede recorrer en 6 minutos
- **Cuestionario de calidad de vida de StGeorge** (a los 6 y 12 meses).
- **Complicaciones** (a los 6 y 12 meses): complicaciones más frecuentes derivadas de la implantación de los dispositivos: neumotórax, agudización de la EPOC y neumonía.
- **Mortalidad** (a los 6 y 12 meses): definida como la mortalidad que sucedió durante el primer año tras la colocación del dispositivo.

En Anexo 4 se muestra la hoja de recogida de variables de seguimiento.

3.4 Análisis estadístico

3.4.1. Estadística descriptiva

Con la información obtenida, definida por las variables anteriormente descritas, se realizó un análisis estadístico descriptivo.

Para la descripción de las variables cuantitativas continuas, se calcularon los estadísticos de centralización, media, y de dispersión, desviación estándar (DS).

Para la descripción de las variables nominales, categóricas u ordinales, se calcularon las medidas de frecuencia absoluta y porcentaje.

3.4.2 Estadística analítica

Las comparaciones de proporciones se realizaron con las pruebas Chi-cuadrado para detectar los factores de riesgo asociados a determinados eventos.

Por otra parte, se realizó un análisis de la varianza (ANOVA) para determinar si las medias de las características funcionales basales. En el caso de la existencia de diferencias significativas entre los grupos basales, se realizaba el test de comparaciones múltiples ajustado. El ajuste se realizó según la homogeneidad de varianza de los grupos valorado mediante la Prueba de Levene. Si existía homogeneidad el ajuste se realizó mediante la Prueba de Bonferroni y si no lo había con la Prueba de Games-Howell .

Para las medidas con recogida de datos basal y en los seguimientos de 6 y 12 meses se ha realizado un ANOVA con medidas repetidas donde el “factor between” ha sido el tiempo (basal, 6 y 12 meses) y el “factor within” el tipo de intervención que ha recibido el paciente (válvula, espuma selladora o coils). Este análisis nos permite ver la evolución de los pacientes de manera multivariante, teniendo en cuenta la interacción de la intervención con la variable tiempo. Debido a que tenemos un tamaño muestral pequeño se han usado estimadores univariantes que permiten una mejor estimación, en el caso de existir esfericidad de los datos se ha usado un ϵ de 1 y cuando no existía se ha usado el ϵ del límite inferior buscando ser lo más exigente con el contraste. La esfericidad se ha contrastado con la prueba de Mauchly.

Se definió significación estadística cuando el p-valor fue menor de 0.05 y los análisis se realizaron con el software estadístico SPSS v. 20.0.



Unidad de Broncoscopia y Neumología Intervencionista

CONSENTIMIENTO INFORMADO REDUCCIÓN DE VOLUMEN PULMONAR MEDIANTE VÁLVULAS IBV SPIRATION®

Apreciado/a Sr/a.

El objetivo de esta hoja es informarle acerca de un nuevo producto para tratar el enfisema pulmonar, enfermedad crónica que consiste en un agrandamiento permanente de los espacios aéreos con pérdida de elasticidad pulmonar y disminución de la oxigenación.

El producto está comercializado y su uso aceptado en el tratamiento de la enfermedad que usted padece.

Procedimiento:

El tratamiento consiste en la inserción de un dispositivo (válvulas) en el área tratable de su pulmón enfermo que se administra a través de un **broncoscopio** (instrumento usado en medicina para poder visualizar el interior de los pulmones) estando usted bajo intubación y anestesia general por un anestesista.

Deberá quedarse ingresado en el hospital una noche en observación.

Deberá tomar antibiótico y corticosteroides durante unos días iniciando el mismo día de la sesión de tratamiento (2 horas antes) para prevenir posibles infecciones y disminuir el proceso inflamatorio reactivo al propio tratamiento. Su médico le informará más detalladamente sobre posibles contraindicaciones y advertencias que usted deberá tener en cuenta.

Según el criterio de su médico y el resultado de las pruebas a las 12 semanas de la primera sesión, es posible que un segundo tratamiento sea adecuado para usted.

¿De qué experiencia se dispone acerca del uso en humanos del tratamiento en estudio?

Se han realizado varios estudios clínicos hasta el momento. En uno de ellos se han tratado con Válvulas a 91 pacientes en estos estudios. Los resultados clínicos de los estudios muestran que el tratamiento es seguro y ofrece una evolución clínica positiva.

¿Qué tratamientos alternativos están disponibles?

Los procedimientos alternativos aceptados como tratamiento del enfisema avanzado son, la cirugía de reducción de volumen pulmonar y el trasplante de pulmón. Su médico le dará información detallada acerca de estas posibilidades en su caso concreto.

Las válvulas Spiration®, son un tratamiento diseñado para proporcionar los beneficios fisiológicos de la reducción del volumen pulmonar, sin los riesgos ni el coste de una cirugía mayor.

Beneficios/riesgos:

A las 12 ó 24 horas del tratamiento los pacientes suelen experimentar un proceso pseudogripal transitorio que dura aproximadamente una semana, por esto se le dará la medicación preventiva anteriormente citada.

Se han observado acontecimientos adversos graves como neumonía, neumotórax (aire en el interior de la pleura), agudización de sus síntomas respiratorios, sangrado ó reacción aguda post-inflamatoria al tratamiento. Todas estas situaciones se han resuelto con tratamiento convencional.

No se han observado acontecimientos adversos graves inesperados ni muertes relacionadas con el tratamiento. La información que se obtenga del ensayo puede contribuir al mayor conocimiento de su condición o enfermedad y puede resultar útil tanto para el tratamiento de su enfermedad como para el de futuros pacientes.

CONSENTIMIENTO INFORMADO por ESCRITO

Tratamiento de reducción de volumen pulmonar mediante procedimiento con Válvulas Spiration®

Yo _____
(Nombre y apellidos)

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el tratamiento.

He recibido suficiente información sobre el tratamiento.

He hablado con _____
(Nombre del médico especialista)

Firma del paciente Fecha



Unidad de Broncoscopia y Neumología Intervencionista

CONSENTIMIENTO INFORMADO REDUCCIÓN DE VOLUMEN PULMONAR MEDIANTE VÁLVULAS EBV ZEPHYR®

Apreciado/a Sr/a.

El objetivo de esta hoja es informarle acerca de un nuevo producto para tratar el enfisema pulmonar, enfermedad crónica que consiste en un agrandamiento permanente de los espacios aéreos con pérdida de elasticidad pulmonar y disminución de la oxigenación.

El producto está comercializado y su uso aceptado en el tratamiento de la enfermedad que usted padece.

Procedimiento:

El tratamiento consiste en la inserción de un dispositivo (válvulas) en el área tratable de su pulmón enfermo que se administra a través de un **broncoscopio** (instrumento usado en medicina para poder visualizar el interior de los pulmones) estando usted bajo sedación consciente.

Deberá quedarse ingresado en el hospital una noche en observación.

Deberá tomar antibiótico y corticosteroides durante unos días iniciando el mismo día de la sesión de tratamiento (2 horas antes) para prevenir posibles infecciones y disminuir el proceso inflamatorio reactivo al propio tratamiento. Su médico le informará más detalladamente sobre posibles contraindicaciones y advertencias que usted deberá tener en cuenta.

Según el criterio de su médico y el resultado de las pruebas a las 12 semanas de la primera sesión, es posible que un segundo tratamiento sea adecuado para usted.

¿De qué experiencia se dispone acerca del uso en humanos del tratamiento en estudio?

Se han realizado siete estudios clínicos hasta el momento. En uno de ellos se han tratado con Válvulas a 220 pacientes en estos estudios. Los resultados clínicos de los estudios muestran que el tratamiento es seguro y ofrece una evolución clínica positiva.

¿Qué tratamientos alternativos están disponibles?

Los procedimientos alternativos aceptados como tratamiento del enfisema avanzado son, la cirugía de reducción de volumen pulmonar y el trasplante de pulmón. Su médico le dará información detallada acerca de estas posibilidades en su caso concreto.

Las válvulas Zephyr®, son un tratamiento diseñado para proporcionar los beneficios fisiológicos de la reducción del volumen pulmonar, sin los riesgos ni el coste de una cirugía mayor.

Beneficios/riesgos:

A las 12 ó 24 horas del tratamiento los pacientes suelen experimentar un proceso pseudogripal transitorio que dura aproximadamente una semana, por esto se le dará la medicación preventiva anteriormente citada.

Se han observado acontecimientos adversos graves como neumonía, neumotórax (aire en el interior de la pleura), agudización de sus síntomas respiratorios, sangrado ó reacción aguda post-inflamatoria al tratamiento. Todas estas situaciones se han resuelto con tratamiento convencional.

No se han observado acontecimientos adversos graves inesperados ni muertes relacionadas con el tratamiento. La información que se obtenga del ensayo puede contribuir al mayor conocimiento de su condición o enfermedad y puede resultar útil tanto para el tratamiento de su enfermedad como para el de futuros pacientes.

CONSENTIMIENTO INFORMADO por ESCRITO

Tratamiento de reducción de volumen pulmonar mediante procedimiento con Válvulas Zephyr®

Yo _____
(Nombre y apellidos)

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el tratamiento.

He recibido suficiente información sobre el tratamiento.

He hablado con _____
(Nombre del médico especialista)

Firma del paciente Fecha

ANEXO 1: Consentimiento informado Espuma Selladora AeriSeal System®



Unidad de Broncoscopia y Neumología Intervencionista

CONSENTIMIENTO INFORMADO
REDUCCIÓN DE VOLUMEN PULMONAR MEDIANTE ESPUMA SELLADORA
AeriSeal System

Apreciado/a Sr/a.

El objetivo de esta hoja es informarle acerca de un nuevo producto para tratar el enfisema pulmonar, enfermedad crónica que consiste en un agrandamiento permanente de los espacios aéreos con pérdida de elasticidad pulmonar y disminución de la oxigenación.

El producto está comercializado y su uso aceptado en el tratamiento de la enfermedad que usted padece.

Procedimiento:

El tratamiento consiste en la inyección de espuma selladora en el área tratable de su pulmón enfermo que se administra a través de un **broncoscopio** (instrumento usado en medicina para poder visualizar el interior de los pulmones) estando usted bajo sedación/anestesia.

Deberá quedarse ingresado en el hospital una noche en observación.

Deberá tomar antibiótico y corticosteroides durante unos días iniciando el mismo día de la sesión de tratamiento (2 horas antes) para prevenir posibles infecciones y disminuir el proceso inflamatorio reactivo al propio tratamiento. Su médico le informará más detalladamente sobre posibles contraindicaciones y advertencias que usted deberá tener en cuenta.

Según el criterio de su médico y el resultado de las pruebas a las 12 semanas de la primera sesión, es posible que un segundo tratamiento sea adecuado para usted.

¿De qué experiencia se dispone acerca del uso en humanos del tratamiento en estudio?

Se han realizado dos estudios clínicos hasta el momento. Ochenta y un pacientes se han tratado con AeriSeal®System en estos estudios. Cuarenta y cuatro de estos pacientes se han sometido a una segunda sesión.

Los resultados clínicos de los estudios muestran que el tratamiento es seguro y ofrece una evolución clínica positiva.

El sistema de tratamiento AeriSeal®System, obtuvo la aprobación de certificación por la agencia reguladora europea en Septiembre del 2010.

¿Qué tratamientos alternativos están disponibles?

Los procedimientos alternativos aceptados como tratamiento del enfisema avanzado son, la cirugía de reducción de volumen pulmonar y el trasplante de pulmón. Su médico le dará información detallada acerca de estas posibilidades en su caso concreto.

AeriSeal®System es un tratamiento diseñado para proporcionar los beneficios fisiológicos de la reducción del volumen pulmonar, sin los riesgos ni el coste de una cirugía mayor.

Beneficios/riesgos:

A las 12 ó 24 horas del tratamiento los pacientes suelen experimentar un proceso pseudogripal transitorio que dura aproximadamente una semana, por esto se le dará la medicación preventiva anteriormente citada.

Se han observado acontecimientos adversos graves como neumonía, neumonitis, agudización de sus síntomas respiratorios ó reacción aguda post-inflamatoria al tratamiento. Todas estas situaciones se han resuelto con tratamiento convencional.

No se han observado acontecimientos adversos graves inesperados ni muertes relacionadas con el tratamiento.

La información que se obtenga del ensayo puede contribuir al mayor conocimiento de su condición o enfermedad y puede resultar útil tanto para el tratamiento de su enfermedad como para el de futuros pacientes.

CONSENTIMIENTO INFORMADO por ESCRITO

Tratamiento de reducción de volumen pulmonar mediante procedimiento con AeriSeal®System

Yo _____
(Nombre y apellidos)

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el tratamiento.

He recibido suficiente información sobre el tratamiento.

He hablado con _____
(Nombre del médico especialista)

Firma del paciente Fecha



Unidad de Broncoscopia y Neumología Intervencionista

CONSENTIMIENTO INFORMADO REDUCCIÓN DE VOLUMEN PULMONAR MEDIANTE COILS (MUELLES)

Apreciado/a Sr/a.

El objetivo de esta hoja es informarle acerca de un nuevo producto para tratar el enfisema pulmonar, enfermedad crónica que consiste en un agrandamiento permanente de los espacios aéreos con pérdida de elasticidad pulmonar y disminución de la oxigenación.

El producto está comercializado y su uso aceptado en el tratamiento de la enfermedad que usted padece.

Procedimiento:

El tratamiento consiste en la inserción de un dispositivo (muelles) en el área tratable de su pulmón enfermo que se administra a través de un **broncoscopio** (instrumento usado en medicina para poder visualizar el interior de los pulmones) estando usted bajo intubación y anestesia general por un anestesista.

Deberá quedarse ingresado en el hospital una noche en observación.

Deberá tomar antibiótico y corticosteroides durante unos días iniciando el mismo día de la sesión de tratamiento (2 horas antes) para prevenir posibles infecciones y disminuir el proceso inflamatorio reactivo al propio tratamiento. Su médico le informará más detalladamente sobre posibles contraindicaciones y advertencias que usted deberá tener en cuenta.

Según el criterio de su médico y el resultado de las pruebas a las 12 semanas de la primera sesión, es posible que un segundo tratamiento sea adecuado para usted.

¿De qué experiencia se dispone acerca del uso en humanos del tratamiento en estudio?

Se ha realizado un estudios clínicos hasta el momento. En uno de ellos se han tratado con Válvulas a 16 pacientes en estos estudios. Los resultados clínicos de los estudios muestran que el tratamiento es seguro y ofrece una evolución clínica positiva.

¿Qué tratamientos alternativos están disponibles?

Los procedimientos alternativos aceptados como tratamiento del enfisema avanzado son, la cirugía de reducción de volumen pulmonar y el trasplante de pulmón. Su médico le dará información detallada acerca de estas posibilidades en su caso concreto.

Los Coils, son un tratamiento diseñado para proporcionar los beneficios fisiológicos de la reducción del volumen pulmonar, sin los riesgos ni el coste de una cirugía mayor.

Beneficios/riesgos:

A las 12 ó 24 horas del tratamiento los pacientes suelen experimentar un proceso pseudogripal transitorio que dura aproximadamente una semana, por esto se le dará la medicación preventiva anteriormente citada.

Se han observado acontecimientos adversos graves como neumonía, neumotórax (aire en el interior de la pleura), agudización de sus síntomas respiratorios, sangrado ó reacción aguda post-inflamatoria al tratamiento. Todas estas situaciones se han resuelto con tratamiento convencional.

No se han observado acontecimientos adversos graves inesperados ni muertes relacionadas con el tratamiento. La información que se obtenga del ensayo puede contribuir al mayor conocimiento de su condición o enfermedad y puede resultar útil tanto para el tratamiento de su enfermedad como para el de futuros pacientes.

CONSENTIMIENTO INFORMADO por ESCRITO

Tratamiento de reducción de volumen pulmonar mediante procedimiento con Coils®

Yo _____
(Nombre y apellidos)

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el tratamiento.

He recibido suficiente información sobre el tratamiento.

He hablado con _____
(Nombre del médico especialista)

Firma del paciente Fecha

ANEXO 2: Cuestionario Respiratorio St. George (SGRQ)


3842520

Número identificador: _____

Fecha: ____ / ____ / ____
 Día Mes Año

CUESTIONARIO RESPIRATORIO ST. GEORGE

Versión española del St. George Respiratory Questionnaire (SGRQ) 1991,
adaptada por M. Ferrer, J. Alonso y JM. Antó 1993.

Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM-IMAS)
Unidad de Investigación en Servicios Sanitarios
c/Doctor Aiguader, 80 E-08003 Barcelona
Tel. (+34) 93 225 75 53, Fax (+34) 93 221 40 02
www.imim.es

 **IMAS**
Institut Municipal
d'Investigació Mèdica. IMIM

Este instrumento ha superado los estándares de calidad de la Red Cooperativa para la Investigación en Resultados de Salud y Servicios Sanitarios (**Red IRYSS**).
El cuestionario y su material de soporte están disponibles en BiblioPRO, la biblioteca virtual de la Red IRYSS (www.rediryss.net).

ANEXO 2: Cuestionario Respiratorio St. George (SGRQ) (cont)



3842520

INSTRUCCIONES: Este cuestionario está hecho para ayudarnos a saber mucho más sobre sus problemas respiratorios y cómo le afectan a su vida. Usamos el cuestionario, no tanto para conocer los problemas que los médicos y las enfermeras piensan que usted tiene, sino para saber qué aspectos de su enfermedad son los que le causan más problemas. Por favor, lea atentamente las instrucciones y pregunte lo que no entienda. No se entretenga demasiado en decidir las respuestas.

Conteste cada pregunta **señalando con una cruz el cuadro correspondiente a la respuesta elegida, (ASÍ☒).**
 Toda la información será confidencial.

A continuación algunas preguntas para saber cuántos problemas respiratorios ha tenido durante el último año. **Por favor, para cada pregunta marque la respuesta que corresponda.**

	Casi todos los días de la semana	Varios días a la semana	Unos pocos días al mes	Sólo cuando tuve infección en los pulmones	Nada en absoluto
1. Durante el último año, ¿ha tenido tos?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
2. Durante el último año, ¿ha arrancado? (sacar esputos)	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
3. Durante el último año, ¿ha tenido ataques de falta de respiración?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>
4. Durante el último año, ¿ha tenido ataques de pitos o silbidos en los pulmones?	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>

ANEXO 2: Cuestionario Respiratorio St. George (SGRQ) (cont)

3842520

5. Durante el último año, ¿cuántos ataques tuvo por problemas respiratorios que fueran graves o muy desagradables?

Más de tres ataques 1

Tres ataques 2

Dos ataques 3

Un ataque 4

Ningún ataque 5

6. ¿Cuánto le duró el peor de los ataques que tuvo por problemas respiratorios?

(SI NO TUVO NINGÚN ATAQUE SERIO VAYA A LA PREGUNTA 7)

Una semana o más 1

De tres a seis días 2

Uno o dos días 3

Menos de un día 4

7. Durante el último año, ¿cuántos días buenos (**con pocos problemas respiratorios**) pasaba en una semana habitual?

Ninguno 1

Uno o dos días 2

Tres o cuatro días 3

Casi cada día 4

Cada día 5

8. Si tiene pitos o silbidos en los pulmones, ¿son peores por la mañana?

(SI NO TIENE PITOS O SILBIDOS EN LOS PULMONES VAYA A LA PREGUNTA 9)

No 1

Sí 2

3 / 7

ANEXO 2: Cuestionario Respiratorio St. George (SGRQ) (cont)



3842520

9. ¿Cómo diría usted que está de los pulmones?, **Por favor, marque una sola de las siguientes frases:**

Es el problema más importante que tengo ----- 1

Me causa bastantes problemas ----- 2

Me causa algún problema ----- 3

No me causa ningún problema ----- 4

10. Si ha tenido algún trabajo remunerado, **por favor marque una sola de las siguientes frases:**

(SI NO HA TENIDO UN TRABAJO REMUNERADO VAYA A LA PREGUNTA 11)

Mis problemas respiratorios me obligaron a dejar de trabajar ----- 1

Mis problemas respiratorios me dificultan en mi trabajo o me obligaron a cambiar de trabajo ----- 2

Mis problemas respiratorios no me afectan (o no me afectaron) en mi trabajo ----- 3

11. A continuación algunas preguntas sobre las actividades que últimamente le pueden hacer sentir que le falta la respiración. **Por favor, para cada pregunta marque la respuesta que corresponda:**

	SÍ	NO
	(1)	(0)
Me falta la respiración estando sentado o incluso estirado -----	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Me falta la respiración cuando me lavo o me visto -----	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Me falta la respiración al caminar por dentro de casa -----	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Me falta la respiración al caminar por fuera de casa, en terreno llano -----	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Me falta la respiración al subir un tramo de escaleras -----	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Me falta la respiración al subir una cuesta -----	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Me falta la respiración al hacer deporte o al jugar -----	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

4 / 7

ANEXO 2: Cuestionario Respiratorio St. George (SGRQ) (cont)

3842520		
<p>12. Algunas preguntas más sobre la tos y la falta de respiración que tiene últimamente. Por favor, para cada pregunta marque la respuesta que corresponda:</p>		
	SÍ	NO
	(1)	(0)
Tengo dolor cuando toso	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Me canso cuando toso	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Me falta la respiración cuando hablo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Me falta la respiración cuando me agacho	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
La tos o la respiración me molestan cuando duermo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Enseguida me agoto	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<p>13. A continuación algunas preguntas sobre otras consecuencias que sus problemas respiratorios le pueden causar últimamente. Por favor, para cada pregunta marque la respuesta que corresponda:</p>		
	SÍ	NO
	(1)	(0)
La tos o la respiración me dan vergüenza en público	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mis problemas respiratorios son una molestia para mi familia, mis amigos o mis vecinos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Me asusto o me alarmo cuando no puedo respirar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Siento que no puedo controlar mis problemas respiratorios	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Creo que mis problemas respiratorios no van a mejorar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Por culpa de mis problemas respiratorios me he convertido en una persona débil o inválida	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hacer ejercicio es peligroso para mí	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cualquier cosa me parece que es un esfuerzo excesivo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	5 / 7	

ANEXO 2: Cuestionario Respiratorio St. George (SGRQ) (cont)


 3842520

14. A continuación algunas preguntas sobre su medicación.

(SÍ NO ESTÁ TOMANDO NINGUNA MEDICACIÓN, VAYA A LA PREGUNTA 15)

	SÍ	NO
	(1)	(0)
Creo que la medicación me sirve de poco	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Me da vergüenza tomar la medicación en público	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
La medicación me produce efectos desagradables	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
La medicación me altera mucho la vida	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

15. Estas preguntas se refieren a cómo sus problemas respiratorios pueden afectar sus actividades. **Por favor, para cada pregunta marque la respuesta que corresponda:**

	SÍ	NO
	(1)	(0)
Tardo mucho para lavarme o vestirme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Me resulta imposible ducharme o bañarme o tardo mucho rato	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Camino más despacio que los demás, o tengo que pararme a descansar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tardo mucho para hacer trabajos como las tareas domésticas, o tengo que parar a descansar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Para subir un tramo de escaleras, tengo que ir despacio o parar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Si he de correr o caminar rápido, tengo que parar o ir más despacio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mis problemas respiratorios me dificultan hacer cosas tales como subir una cuesta, llevar cosas por las escaleras, caminar durante un buen rato, arreglar un poco el jardín, bailar, o jugar a los bolos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mis problemas respiratorios me dificultan hacer cosas tales como llevar cosas pesadas, caminar a unos 7 kms por hora, hacer "jogging", nadar, jugar a tenis, cavar en el jardín o quitar la nieve con una pala	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mis problemas respiratorios me dificultan hacer cosas tales como un trabajo manual muy pesado, correr, ir en bicicleta, nadar rápido o practicar deportes de competición	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

6 / 7

ANEXO 2: Cuestionario Respiratorio St. George (SGRQ) (cont)


 3842520

16. Nos gustaría saber ahora como sus problemas respiratorios le afectan normalmente en su vida diaria. **Por favor, para cada pregunta marque la respuesta que corresponda:**

	SÍ	NO
	(1)	(0)
Puedo hacer deportes o jugar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Puedo salir a distraerme o divertirme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Puedo salir de casa para ir a comprar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Puedo hacer el trabajo de la casa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Puedo alejarme mucho de la cama o de la silla	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

A continuación hay una lista de otras actividades que sus problemas respiratorios pueden impedirle hacer. **No tiene que marcarlas, sólo son para recordarle la manera como sus problemas respiratorios pueden afectarle.**

<ul style="list-style-type: none"> • Ir a pasear o sacar a pasear el perro. • Hacer el amor. • Visitar a la familia o a los amigos, o jugar con los niños. 	<ul style="list-style-type: none"> • Hacer cosas en la casa o en el jardín. • Ir a la iglesia, al bar, al club o a su lugar de distracción. • Salir cuando hace mal tiempo o estar en habitaciones llenas de humo.
---	---

Por favor, escriba aquí cualquier otra actividad importante que sus problemas respiratorios le impidan hacer:

17. A continuación, ¿podría marcar la frase (**sólo una**) que usted crea que describe mejor como le afectan sus problemas respiratorios?

No me impiden hacer nada de lo que quisiera hacer	1	<input type="checkbox"/>
Me impiden hacer 1 o 2 cosas de las que quisiera hacer	2	<input type="checkbox"/>
Me impiden hacer la mayoría de cosas que quisiera hacer	3	<input type="checkbox"/>
Me impiden hacer todo lo que quisiera hacer	4	<input type="checkbox"/>

Gracias por contestar a estas preguntas

7 / 7

ANEXO 3: Hoja de recogida de datos basales

REDUCCIÓN DE VOLUMEN POR BRONCOSCOPIAS (LVR)

NOMBRE / PEGATINA

Edad:

Nº Hª:

1. PRIMERA CONSULTA /..... /.....

Observaciones:

Peso:Kg

Talla:cm

IMC:Kg/m²

2. CONSULTA Dr. Felipe Campo /..... /.....

Observaciones:

3. Anticoagulación: Sintrom si no
 Antiagregación: Adiro si 100 mg 300 mg no
 Exacerbador frecuente: si no
 Ingresos hospitalarios (Causa respiratoria): si no
 Último ingreso hospitalario: /..... /.....
 Motivo del ingreso hospitalario:

4. TEST DE CALIDAD DE VIDA BASAL Pre-tratamiento /..... /.....

Disnea MRC: 0 1 2 3 4

CAT: St Georges:

5. INTERCONSULTA CON REHABILITACIÓN RESPIRATORIA /..... /.....

si no

Observaciones:

6. PRUEBAS FUNCIONALES RESPIRATORIAS COMPLETAS /..... /.....

- Espirometría: FEV1:L (.....%) FVC:L (.....%) FEV1/FVC:% PB:.....%

- Difusión: DLCO:% KCO:%

- Pletismografía: TLC:L (.....%) RV:L (.....%) RV/TLC:%

- Presiones Inspiratoria Espiratoria: PIM :PEM:

Conclusiones:

- Marcha de 6 minutos

Sin O2: Metros: Sat O2 inicial: sat. O2 final.....% Disnea Borg:

Con O2:.....lpm Metros: Sat O2 inicial: sat. O2 final % Disnea Borg:.....

- GAB (laboratorio de respiratorio)

Con O2:.....lpm pH: PO2:mmHg PCO2:mmHg SO2:.....% CO3H2:.....meq/l

Sin O2: pH: PO2:mmHg PCO2:mmHg SO2:.....% CO3H2:.....meq/l

ANEXO 3: Hoja de recogida de datos basales (cont)

7. ANALÍTICA..... /..... /.....
 Plaquetas: x 10³/μl Creatinina: mg/dl Urea: mg/dl INR:
 Alfa-1-antitripsina:..... mg/dl

8. TAC TÓRAX /..... /.....
 Enfisema Heterogéneo: Lóbulos superiores..... Lóbulos inferiores
 Enfisema Homogéneo:
 Conclusiones:

9. GAMMAGRAFÍA PERFUSIÓN /..... /.....
 Pulmón derecho:% LSD:% LM:% LID:%
 Pulmón izquierdo:% LSI:% LII:%
 Conclusiones:

10. ECOCARDIOGRAFÍA /..... /.....
 FEVI:% PAP:mmHg
 HTP: si no ECG si no
 Conclusiones:

11. INTERCONSULTA ANESTESIA /..... /..... si no
 Conclusiones:

12. BRONCOSCOPIA CHARTIS (presencia ventilación colateral): /..... /.....
 LSD: si no LID: si no
 LSI: si no LII: si no

13. VALORACIÓN CASO PRE-TRATAMIENTO: /..... /.....
 - COILS LSD LID LSI LII
 - Válvulas ZEPHYR: LSD LID LSI LII
 - Observaciones:

14. CONSENTIMIENTO INFORMADO /..... /.....
 - 2 consentimientos Broncoscopia Intervencionista: si no
 - 2 consentimientos Estudio Coils / Válvulas: si no

15. BRONCOSCOPIA INTERVENCIONISTA TRATAMIENTO 1er pulmón:..... /..... /.....
 COILS: LSD LID LSI LII
 VÁLVULAS ZEPHYR: LSD LID LSI LII
 Observaciones:

16. BRONCOSCOPIA INTERVENCIONISTA TRATAMIENTO 2do pulmón:..... /..... /.....
 COILS: LSD LID LSI LII
 VÁLVULAS ZEPHYR: LSD LID LSI LII
 Observaciones:

17. BASE DE DATOS WEB: si no

18. OBSERVACIONES:

ANEXO 4: Hoja de recogida de datos de seguimiento (cont)

- Marcha de 6 minutos

Sin O2: Metros: Sat O2 inicial: sat. O2 final.....% Disnea Borg:

Con O2:.....lpm Metros: Sat O2 inicial: sat. O2 final % Disnea Borg:.....

- GAB (laboratorio de respiratorio)

Con O2:.....lpm pH: PO2:mmHg PCO2:mmHg SO2:.....% CO3H2:.....meq/l

Sin O2: pH: PO2:mmHg PCO2:mmHg SO2:.....% CO3H2:.....meq/l

8. COMPLICACIONES RELATIVOS AL TRATAMIENTO:

- Neumotórax: si no - Neumonía: si no
 - Agudización de EPOC: si no - Ingreso hospitalario: si no

9. SITUACIÓN CLÍNICA

- Mejor - Igual - Peor

+++++

10. CONSULTA 12 MESES POSTERIORES AL 1^{er} Tt^o/..... /.....

Observaciones:

11. TEST DE CALIDAD DE VIDA BASAL Post-tt^o (a los 12 meses) /..... /.....

Disnea MRC: 0 1 2 3 4

CAT: St Georges:

12. PRUEBAS FUNCION RESPIRATORIA COMPLETAS (a los 12 meses) /..... /.....

- Espirometría: FEV1:L (.....%) FVC:L (.....%) FEV1/FVC:% PB:.....%

- Difusión: DLCO:% KCO:%

- Pletismografía: TLC:L (.....%) RV:L (.....%) RV/TLC:%

- Presiones Inspiratoria Espiratoria: PIM :PEM:

Conclusiones:

- Marcha de 6 minutos

Sin O2: Metros: Sat O2 inicial: sat. O2 final.....% Disnea Borg:

Con O2:.....lpm Metros: Sat O2 inicial: sat. O2 final % Disnea Borg:.....

ANEXO 4: Hoja de recogida de datos de seguimiento (cont)

- GAB (laboratorio de respiratorio)

Con O2:.....lpm pH: PO2:mmHg PCO2:mmHg SO2:.....% CO3H2:.....meq/l

Sin O2: pH: PO2:mmHg PCO2:mmHg SO2:.....% CO3H2:.....meq/l

13. COMPLICACIONES RELATIVOS AL TRATAMIENTO (a los 12 meses) :

- Neumotórax: si no - Neumonía: si no
- Agudización de EPOC: si no - Ingreso hospitalario: si no

14. SEGUIMIENTO CON REHABILITACIÓN RESPIRATORIA /..... /.....

si no

Observaciones:

15. TAC TÓRAX POST-TRATAMIENTO (a los 12 meses) /..... /.....

Enfisema Heterogéneo: Lóbulos superiores..... Lóbulos inferiores

Enfisema Homogéneo:

Conclusiones:

16. VALORACIÓN FINAL TRATAMIENTOS REALIZADOS: /..... /.....

- COILS LSD LID LSI LII

- Válvulas ZEPHYR: LSD LID LSI LII

- Observaciones:

17. VALORACION FINAL POR EL PACIENTE (a los 12 meses)

- Mejor - Igual - Peor

18. OBSERVACIONES:

.....
.....
.....
.....

4. RESULTADOS

4.1 RESULTADOS DE ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA.

CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA MUESTRA A ESTUDIO.

4.1.1 Características clínicas

De un total de 52 pacientes, el 69.2% eran varones y el 30.8% eran mujeres con una edad media de 63 años (DE \pm 9.3 años). Todos ellos se encontraban en tratamiento broncodilatador (según consenso de las guías GOLD y GesEPOC), estuvieron en programas de Rehabilitación respiratoria, eran exfumadores con Índice de paquetes – año (IPA) medio de 64.27 y desviación estándar (DE) 27.68 y recibían oxigenoterapia domiciliaria el 61.5% . Desde el punto de vista nutricional la mayoría de los pacientes estaban normnutridos con un IMC $>$ 18.5 en el 80.8% de los casos y en cuanto a la puntuación BODE el 70.5% presentan un riesgo moderado – alto de mortalidad a los 3 años (40%) (BODE 4 a 6) y se encontraban en situación de terminalidad (BODE 7 – 10) el 20.5% de los pacientes con un riesgo de mortalidad a los 3 años de un 80%. Prácticamente un poco más de la mitad de los pacientes presentaban comorbilidades importantes (55.8%), entre ellas, hipertensión arterial (HTA) (26.9%), cardiopatía estructural o coronaria (19.2%), colonización bronquial crónica (7.7%) y un 23.1% de los pacientes habían presentado algún ingreso previo por motivos respiratorios. Solamente 2 pacientes (3.8%) presentaban un déficit de alfa 1 antitripsina (Tabla 13) Prácticamente todos los pacientes no presentaban disfunción ventricular izquierda medida por ecocardiografía con una FEVI media del 60%.

Tabla 13. Características clínicas del total de la muestra

Características clínicas		n	Porcentaje
Sexo	Varón	36	62.9
	Mujer	16	30.8
OCD		32	61.5
IMC	< 18.5	10	18.2
	> 18.5	42	80.8
BODE	0 - 3	4	9.1
	4 - 6	31	70.5
	7 - 10	9	20.5
	n.d.	8	15.4
Presencia de comorbilidades	si	29	55.8
	no	23	44.2
Ingresos previos	si	12	23.1
	no	42	76.9
Déficit de alfa 1 antitripsina	si	2	3.8
	no	50	96.2

	n	Media (DE)
Edad	52	63 (9.3)
IPA	52	64.27 (27.68)
FEVI Ecocardiografía	52	59.36 (4.70)

4.1.2 Características radiológicas

El estudio basal de los pacientes incluyó pruebas de imagen torácica. En la muestra seleccionada la distribución del enfisema por TAC fue la siguiente: Enfisema Heterogéneo (90.4%) y Enfisema Homogéneo (9.6%) (Gráfico 2)

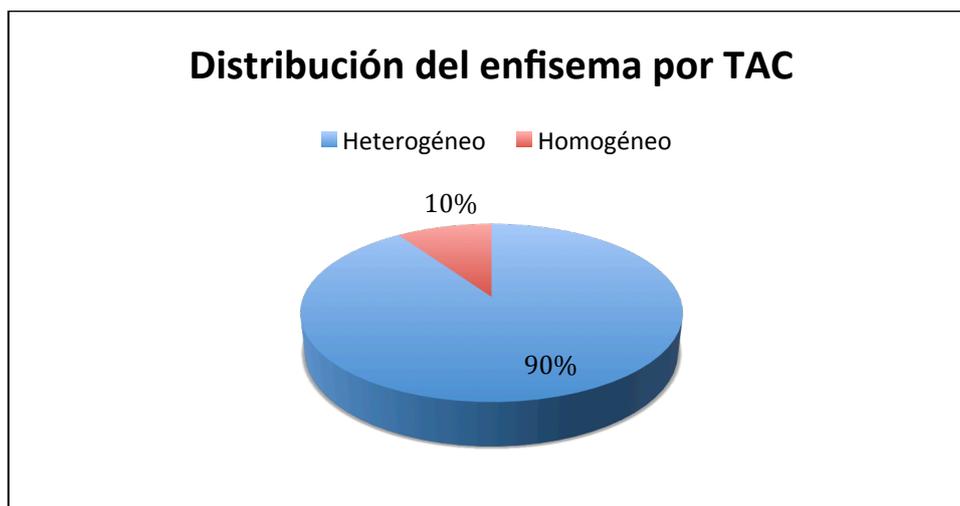


Gráfico 2

Por otra parte la distribución del subtipo radiológico de enfisema heterogéneo en Lóbulos superiores fue la siguiente: Centrolobulillar 40 %, Paraseptal 6%, Panlobulillar 42%, combinación Centrolobulillar y Paraseptal 6% y combinación Centrolobulillar y Panlobulillar 6%. (Gráfico 3)

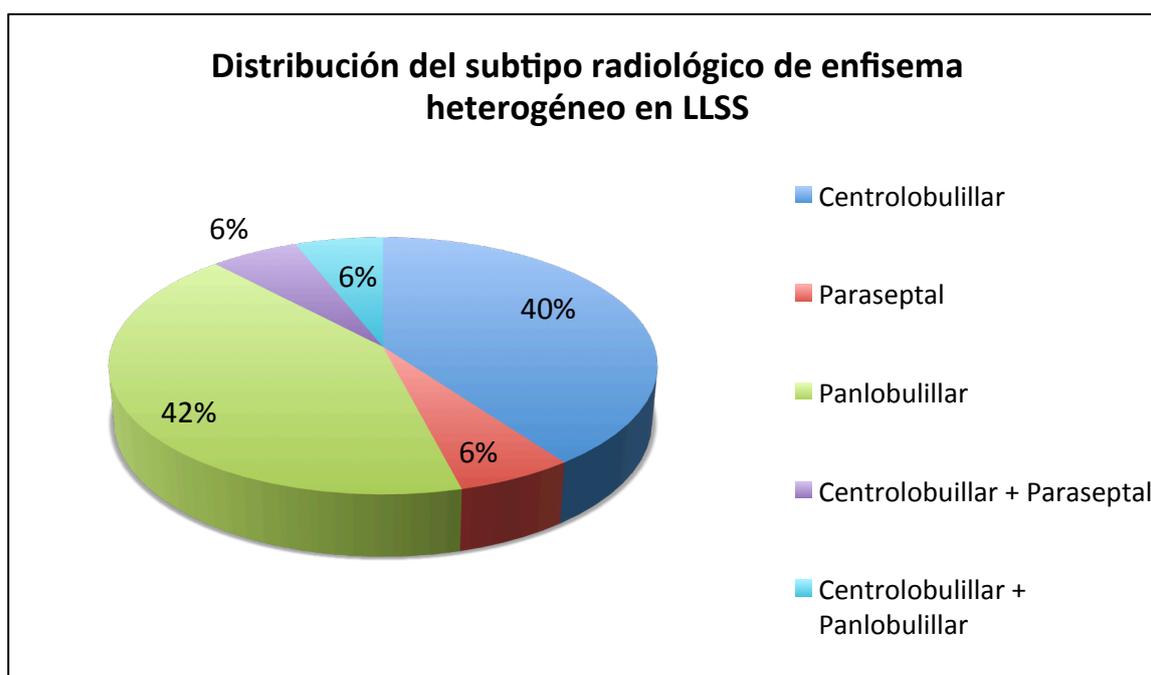


Gráfico 3

La distribución del subtipo radiológico de enfisema heterogéneo en Lóbulos inferiores fue la siguiente: Centrolobulillar 52.4 %, Paraseptal 4.8%, Panlobulillar 38.1%, combinación Centrolobulillar y Paraseptal 6%. (Gráfico 4)

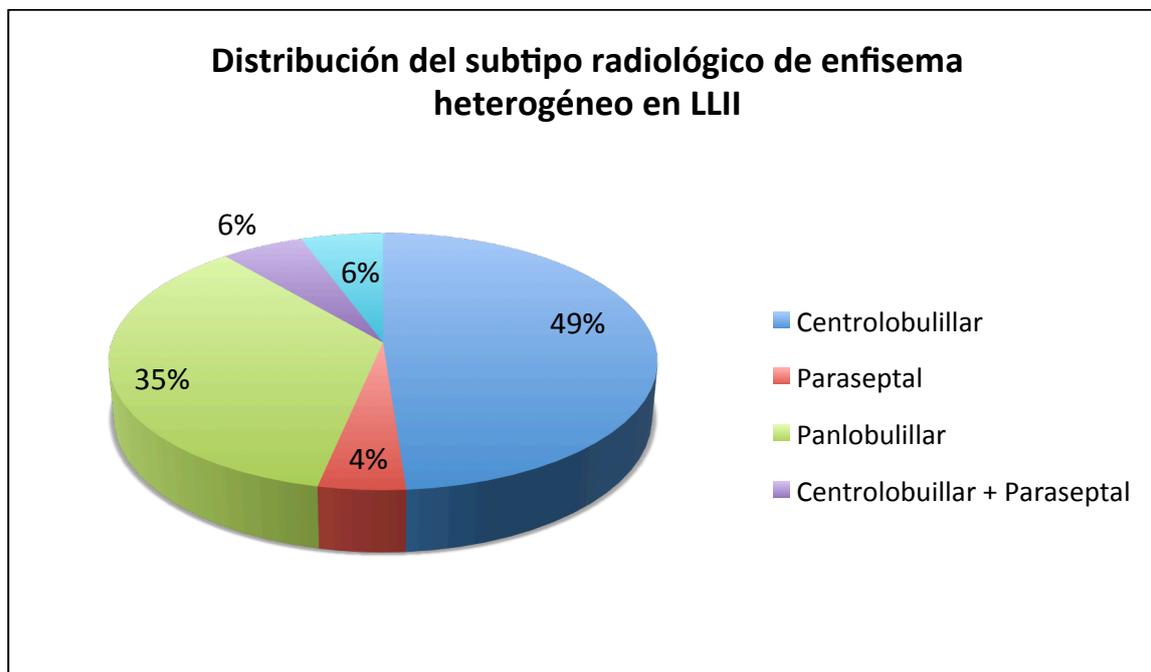


Gráfico 4

Los porcentajes de perfusión pulmonar medidos por gammagrafía se muestran en la siguiente tabla 14. Se observó una predominancia del pulmón derecho con un porcentaje de perfusión media de éste del $46.98\% \pm 9.30\%$.

Porcentajes de perfusión pulmonar por Gammagrafía		
	Media	DE
Porcentaje Perfusión pulmón derecho	46.98	9.307
Porcentaje Perfusión pulmón izquierdo	41.60	17.580
Porcentaje Perfusión LSD	46.55	16.105
Porcentaje Perfusión LM	34.77	20.508
Porcentaje Perfusión LID	27.12	13.343
Porcentaje Perfusión LSI	57.54	20.030
Porcentaje Perfusión LII	39.84	16.591

Tabla 14

4.1.3 Características de los dispositivos implantados

A los pacientes seleccionados se le implantaron los siguientes dispositivos según indicación: (Tabla 15)

	Frecuencia	Porcentaje
Válvulas	26	50.0
Espuma	13	25.0
Coils	13	25.0

Tabla 15

En la tabla 16 se muestran los resultados para las características clínicas de los pacientes pero diferenciado por el tipo de intervención que han recibido los pacientes

Características clínicas		Válvulas	Espuma	Coils
		n (%)	n (%)	n (%)
Sexo	Varón	73.1	84.6	46.2
	Mujer	26.9	15.4	53.8
OCD		57.7	76.9	53.8
IMC	< 18.5	80.8	69.2	92.3
	> 18.5	19.2	30.8	7.7
BODE	0 - 3	11.1	-	15.4
	4 - 6	72.2	76.9	61.5
	7 - 10	16.7	23.1	23.1
Presencia de comorbilidades	si	61.5	61.5	38.5
	no	38.5	38.5	61.5
Ingresos previos	si	34.6	23.1	-
	no	65.4	76.9	100
Déficit de alfa 1 antitripsina	si	7.7	-	-
	no	92.3	100	100

	n; media	n; media	n; media
Edad media	26; 62.9	13; 65.7	13; 61.9
IPA	59	76	62
FEVI Ecocardiografía	60	58.08	59.38

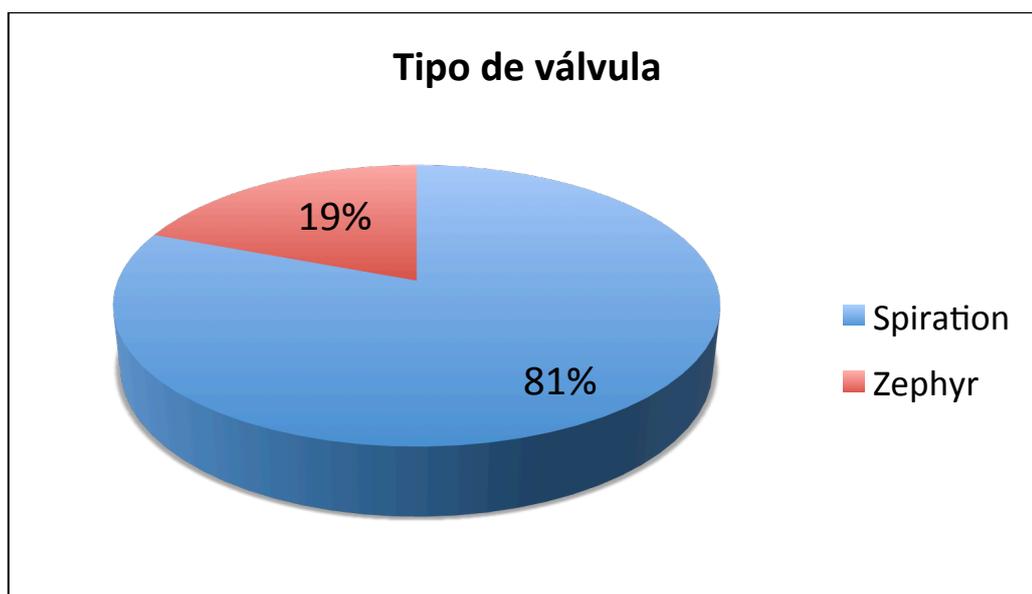
Tabla 16

4.1.3.1 Válvulas

En los pacientes con indicación para la colocación de válvulas, se implantaron 2 tipos fundamentales: (Tabla 17)

	Frecuencia	Porcentaje
Spiration®	21	80.8
Zephyr®	5	19.2

Tabla 17



Gráfica 5

Número de válvulas totales implantadas en cada lóbulo

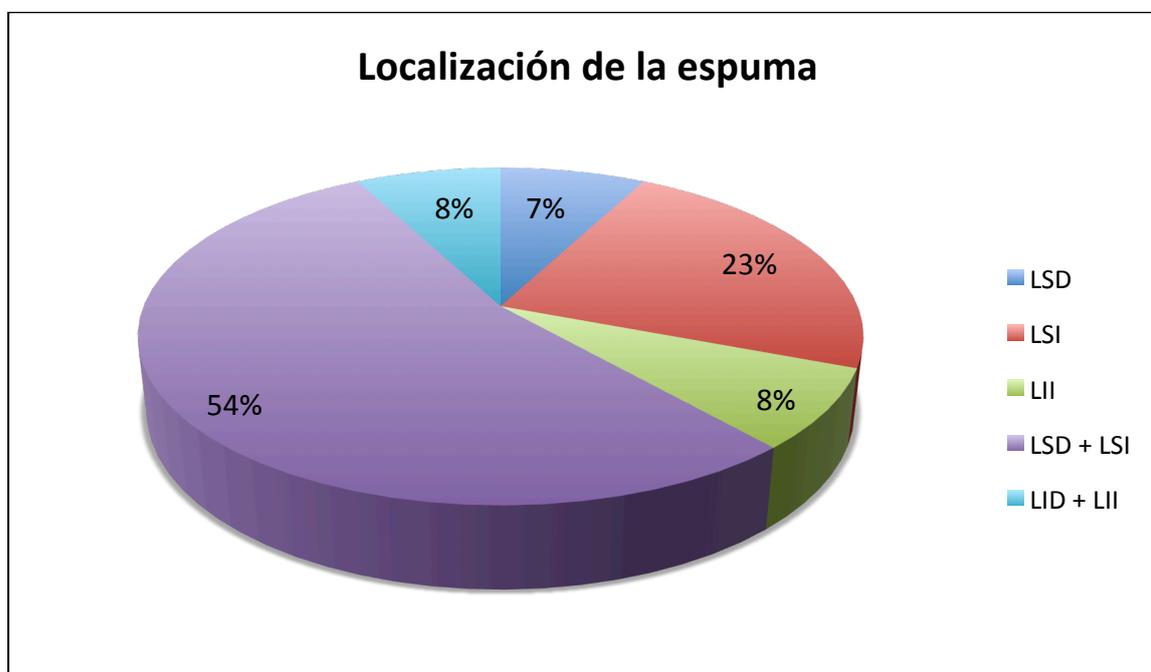
	Suma	Media	DE
Nº válvulas LSD	59	2,27	1,458
Nº válvulasLM	0	.00	.000
Nº válvulas LID	5	.19	.634
Nº válvulas LSI	41	1.58	1.815
Nº válvulas LÍngula	7	.27	.533
Nº válvulas LII	12	.46	1.140

4.1.3.2 Espuma selladora

La espuma selladora (AeriSeal®) se aplicó en 13 pacientes (25% del total) en las siguientes localizaciones: (Tabla 18)

	Frecuencia	Porcentaje
LSD	1	7.7
LSI	3	23.1
LII	1	7.7
LSD + LSI	7	53.8
LID + LII	1	7.7
Total	13	100.0

Tabla 18



Gráfica 6

4.1.3.3 Coils

Se implantaron Coils a 13 pacientes en las siguientes localizaciones: (Tabla 19)

	Suma	Media	DE
Nº coils LSD	112	8.62	3.885
Nº coils LM	-	-	-
Nº coils LID	14.00	1.0769	3.882
Nº coils LSI	102.00	7.8462	3.826
Nº coils Lígula	-	-	-
Nº coils LII	10.00	.7692	2.773

Tabla 19

4.1.4 Características funcionales basales y calidad de vida

A todos los pacientes se realizó una Espirometría con prueba broncodilatadora, test de la difusión y medición de volúmenes pulmonares mediante Pletismografía en situación basal (es decir, antes del tratamiento broncoscópico) cuyos resultados se interpretaron según las directrices de la normativa SEPAR (2013) así como un test de la marcha de los 6 minutos y un cuestionario de calidad de vida de St George.

Destaca la importante afectación del $FEV_{1\text{ postBD}}$ con valores medios de 922.88 L (DE = 316) (35% del valor predicho), lo que indica la grave situación respiratoria de los pacientes. Así mismo se evidencia un incremento importante del RV (media = 212.16 ; DE = 60) hallazgo también frecuente en este tipo de pacientes. Además de la alteración obstructiva, se evidenció también una importante afectación del porcentaje de la DLCO (media = 44.27%; DE = 14.21).

Los resultados de la gasometría arterial basal evidenciaron una situación respiratoria comprometida, al encontrarse la media de pO_2 en rango hipoxemia (media = 63.37 mmHg; DE = 10.9) y la media de pCO_2 en rango de hipercapnia de 40.20 mmHg con DE de 7.87. Sin embargo, la cronicidad de esta alteración respiratoria permitió que el valor de pH se encontrara siempre en rango de normalidad.

Los valores del TM6M evidenciaron una importante limitación al ejercicio físico de nuestros pacientes (media = 367.22; DE = 108).

Las variables basales globales determinadas se muestran a continuación: (Tabla 20)

	Mínimo	Máximo	Media	DE
Valor absoluto FEV1 basal	370	1740	922.88	316.013
%FEV1postBD basal	13	74	35.10	11.107
FVCbasal	1100	4780	2508.27	764.085
%FVC basal	41	128	75.34	17.647
%FEV1/FVC basal	20	69	37.50	10.130
%DLCO basal	20.00	75.00	44.2731	14.21644
%KCO basal	25.00	118.00	55.6872	20.93186
TLCb	3540	14040	7529.02	1800.896
%TLC basal	87	203	128.92	24.747
RVb	1560	9300	4720.22	1495.192
%RV basal	95	388	212.16	60.002
%RV/TLC basal	63	223	156.25	27.862
TM6M basal	156	572	367.22	108.310
Disnea Borg final	0	9	4.81	2.153
pO2 basal	46	97	63.37	10.918
pCO2 basal	30	65	40.20	7.879
FeNO basal	3	53	14.67	10.867
StGeorge basal	23.70	82.10	58.5153	14.68835

Tabla 20

La media de los parámetros funcionales basales y calidad de vida según el tipo de dispositivo implantado se pueden ver a continuación: (Tabla 21 y 22)

Tabla 21 Parámetros funcionales basales según el dispositivo implantado									
		N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
						Límite inferior	Límite superior		
FEV1 basal	válvulas	26	914,23	345,244	67,708	774,78	1053,68	370	1740
	espuma	13	923,08	215,073	59,651	793,11	1053,04	620	1370
	coils	13	940,00	359,676	99,756	722,65	1157,35	410	1600
	Total	52	922,88	316,013	43,823	834,91	1010,86	370	1740
%FEV1postBD basal	válvulas	26	35,15	13,120	2,573	29,85	40,45	13	74
	espuma	13	34,15	6,829	1,894	30,03	38,28	24	47
	coils	13	35,95	10,829	3,003	29,41	42,50	23	58
	Total	52	35,10	11,107	1,540	32,01	38,20	13	74
FVCbasal	válvulas	26	2390,38	688,537	135,033	2112,28	2668,49	1100	3710
	espuma	13	2665,38	841,295	233,333	2157,00	3173,77	1500	4780
	coils	13	2586,92	849,857	235,708	2073,36	3100,49	1300	4220
	Total	52	2508,27	764,085	105,960	2295,55	2720,99	1100	4780
%FEV1/FVC basal	válvulas	26	38,62	10,362	2,032	34,43	42,80	24	69
	espuma	13	36,15	9,045	2,509	30,69	41,62	20	53
	coils	13	36,63	11,187	3,103	29,87	43,39	23	61
	Total	52	37,50	10,130	1,405	34,68	40,32	20	69
%DLCO basal	válvulas	26	46,4692	17,26825	3,38658	39,4944	53,4440	21,00	75,00
	espuma	13	42,4615	11,34031	3,14524	35,6087	49,3144	26,00	66,00
	coils	13	41,6923	9,37536	2,60026	36,0268	47,3578	20,00	54,00
	Total	52	44,2731	14,21644	1,97147	40,3152	48,2310	20,00	75,00
%KCO basal	válvulas	26	57,9923	22,55840	4,42407	48,8808	67,1038	25,00	118,00
	espuma	13	51,0769	17,10975	4,74539	40,7376	61,4162	31,00	92,00
	coils	0
	Total	39	55,6872	20,93186	3,35178	48,9019	62,4725	25,00	118,00
TLCb	válvulas	25	6904,80	1310,019	262,004	6364,05	7445,55	3540	8990
	espuma	13	8218,46	2097,335	581,696	6951,05	9485,87	6190	14040
	coils	13	8040,00	2018,106	559,722	6820,47	9259,53	5140	12300
	Total	51	7529,02	1800,896	252,176	7022,51	8035,53	3540	14040
RVb	válvulas	25	4194,24	1227,545	245,509	3687,53	4700,95	1560	7000
	espuma	13	5253,08	1446,463	401,177	4378,99	6127,17	3740	8970
	coils	13	5218,46	1748,203	484,864	4162,03	6274,89	3060	9300
	Total	51	4725,22	1495,192	209,369	4304,69	5145,75	1560	9300
%RV/TLC basal	válvulas	25	149,40	34,086	6,817	135,33	163,47	63	223
	espuma	13	160,62	16,776	4,653	150,48	170,75	142	192
	coils	13	165,08	20,658	5,729	152,59	177,56	140	199
	Total	51	156,25	27,862	3,902	148,42	164,09	63	223

Tabla 22 Calidad de vida basal según el dispositivo implantado									
		N	Media	Desviación típica	Error típico	Intervalo de confianza para la media al 95%		Mínimo	Máximo
						Límite inferior	Límite superior		
StGeorge basal	válvulas	23	57,0783	14,69165	3,06342	50,7251	63,4314	23,70	82,10
	espuma	13	60,0538	16,70412	4,63289	49,9596	70,1480	34,00	81,60
	coils	13	59,5192	13,43998	3,72758	51,3975	67,6409	29,39	76,90
	Total	49	58,5153	14,68835	2,09834	54,2963	62,7343	23,70	82,10

No se obtuvo diferencias en las medias de los parámetros funcionales basales mediante la Prueba de ANOVA de un factor salvo para TLC y RV basal (los detalles de estas variables se detallan en la Tabla 23, 24 y 25):

ANOVA de un factor

		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
TLCb	Inter-grupos	19314857,750	2	9657428,875	3,245	,048
	Intra-grupos	142846393,231	48	2975966,526		
	Total	162161250,980	50			
RVb	Inter-grupos	13833455,914	2	6916727,957	3,390	,042
	Intra-grupos	97946432,714	48	2040550,682		
	Total	111779888,627	50			

Tabla 23

Prueba de homogeneidad de varianzas				
	Estadístico de Levene	gl1	gl2	Sig.
Valor absoluto FEV1 basal	1,088	2	49	,345
%FEV1postBD basal	1,577	2	49	,217
FVCbasal	,331	2	49	,720
%FEV1/FVC basal	,370	2	49	,693
%DLCO basal	5,210	2	49	,009
%KCO basal	1,709	1	37	,199
TLCb	1,413	2	48	,253
RVb	,759	2	48	,474
%RV/TLC basal	2,958	2	48	,061
TM6M basal	,253	2	48	,777
StGeorge basal	,937	2	46	,399

Tabla 24

Comparaciones múltiples

Variable dependiente				Diferencia de medias (I-J)	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%		
							Límite inferior	Límite superior	
TLCb	Bonferroni	válvulas	espuma	-1313,662	589,881	,092	-2777,03	149,70	
			coils	-1135,200	589,881	,181	-2598,57	328,17	
		espuma	válvulas	1313,662	589,881	,092	-149,70	2777,03	
			coils	178,462	676,639	1,000	-1500,13	1857,06	
		coils	válvulas	1135,200	589,881	,181	-328,17	2598,57	
			espuma	-178,462	676,639	1,000	-1857,06	1500,13	
	Games-Howell	válvulas	espuma	-1313,662	637,978	,129	-2950,19	322,87	
			coils	-1135,200	618,008	,187	-2717,09	446,69	
		espuma	válvulas	1313,662	637,978	,129	-322,87	2950,19	
			coils	178,462	807,254	,973	-1837,68	2194,60	
		coils	válvulas	1135,200	618,008	,187	-446,69	2717,09	
			espuma	-178,462	807,254	,973	-2194,60	1837,68	
	RVb	Bonferroni	válvulas	espuma	-1058,837	488,454	,106	-2270,59	152,91
				coils	-1024,222	488,454	,124	-2235,97	187,53
espuma			válvulas	1058,837	488,454	,106	-152,91	2270,59	
			coils	34,615	560,295	1,000	-1355,36	1424,59	
coils			válvulas	1024,222	488,454	,124	-187,53	2235,97	
			espuma	-34,615	560,295	1,000	-1424,59	1355,36	
Games-Howell		válvulas	espuma	-1058,837	470,338	,085	-2243,58	125,91	
			coils	-1024,222	543,478	,171	-2409,02	360,58	
		espuma	válvulas	1058,837	470,338	,085	-125,91	2243,58	
			coils	34,615	629,314	,998	-1540,54	1609,77	
		coils	válvulas	1024,222	543,478	,171	-360,58	2409,02	
			espuma	-34,615	629,314	,998	-1609,77	1540,54	

Tabla 25

4.2 RESULTADOS DE ESTADÍSTICA ANALÍTICA

4.2.1 Evolución de los parámetros funcionales respiratorios y calidad de vida

- **FEV₁**

La media de la FEV₁ basal del grupo de pacientes intervenidos con válvulas es de 940 ml que disminuye hasta 868.75 ml a los 12 meses; en los pacientes intervenidos con espuma la media antes de la intervención es de 934.55 ml que se incrementa hasta 992.73 a los 12 meses mejorando su capacidad respiratoria; en los pacientes intervenidos con Coils la media del FEV₁ basal fue de 1085 ml, aumentando ligeramente hasta los 1102.50 ml a los 12 meses. (Tabla 26)

Tipo de tratamiento		n	Media	Desviación estándar
Valor absoluto FEV ₁ basal	válvulas	24	940.00	340.21
	espuma	11	934.55	220.87
	coils	8	1085.00	384.29
	Total	43	965.58	320.87
Valor absoluto FEV ₁ 6 m	válvulas	24	913.75	291.88
	espuma	11	1142.73	638.45
	coils	8	1127.50	433.05
	Total	43	1012.09	433.01
Valor absoluto FEV ₁ 12 m	válvulas	24	868.75	403.85
	espuma	11	992.73	408.12
	coils	8	1102.50	440.44
	Total	43	943.95	412.24

Tabla 26

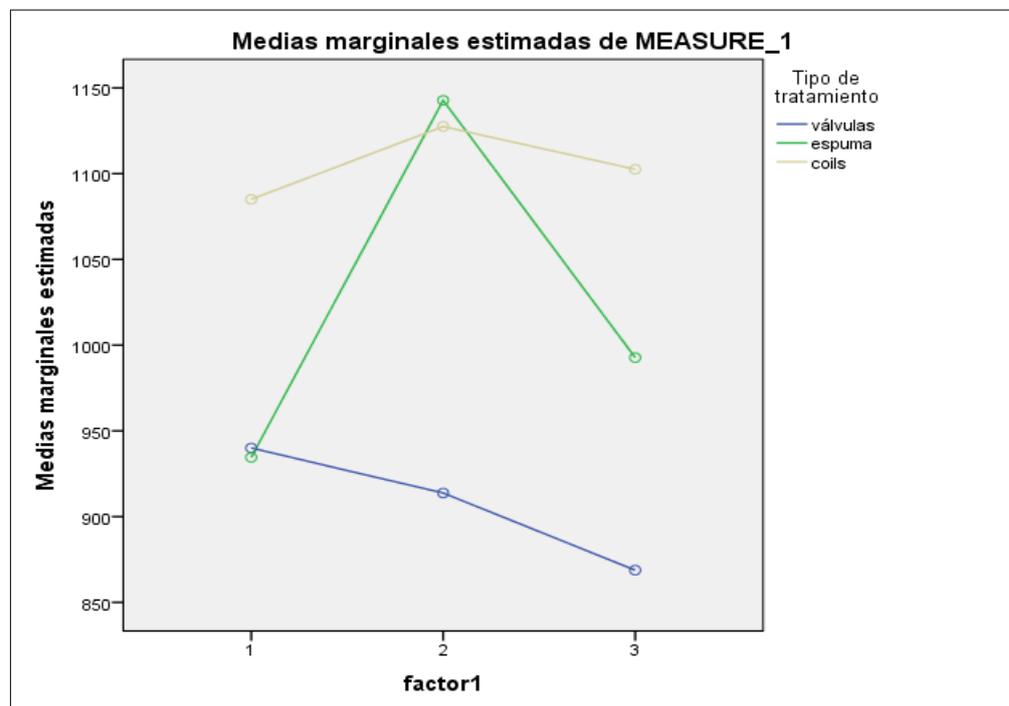
Si realizamos un análisis multivariante mediante un ANOVA de medidas repetidas para poder ver el efecto de la interacción de la variable tiempo de seguimiento y el tipo de intervención que reciben los pacientes obtenemos los resultados mostrados en la tabla 27

La FEV₁ medida en valor absoluto no muestra diferencias significativas en la interacción entre las medidas tomadas en los seguimientos a los pacientes diferenciando por tipo de intervención. Tampoco existen diferencias entre las mediciones basales y los seguimientos de 6 y 12 meses para ninguna de las tres intervenciones. (Gráfica 6)

Análisis usando ANOVA con medidas repetidas

	F	p-valor
Interacción seguimiento * tipo de intervención	1.363	0.254
Efecto del seguimiento	1.590	0.210
Efecto de la intervención	1.074	0.351
Esfericidad asumida. Prueba de Mauchly: W = 0.881; p-valor = 0.085		

Tabla 27



Gráfica 6

- **FEV₁ (%)**

La media del porcentaje del FEV₁ basal del grupo de pacientes intervenidos con válvulas es de 36% que disminuye hasta, 34.08% a los 12 meses; en los pacientes intervenidos con espuma la media antes de la intervención es de 34.58% que se incrementa hasta 37.55% a los 12 meses mejorando levemente su capacidad respiratoria; en los pacientes intervenidos con Coils la media del porcentaje del FEV₁ fue de 39.80%, aumentando hasta los 40.88% a los 12 meses. (Tabla 28)

Tipo de tratamiento		n	Media	Desviación estándar
%FEV ₁ postBD basal	válvulas	24	36.00	13.10
	espuma	11	34.64	7.28
	coils	8	39.80	11.71
	Total	43	36.36	11.52
%FEV ₁ postBD 6m	válvulas	24	34.58	11.02
	espuma	11	38.91	12.77
	coils	8	40.75	13.37
	Total	43	36.84	11.92
%FEV ₁ postBD 12m	válvulas	24	34.08	11.08
	espuma	11	37.55	14.08
	coils	8	40.88	14.09
	Total	43	36.23	12.44

Tabla 28

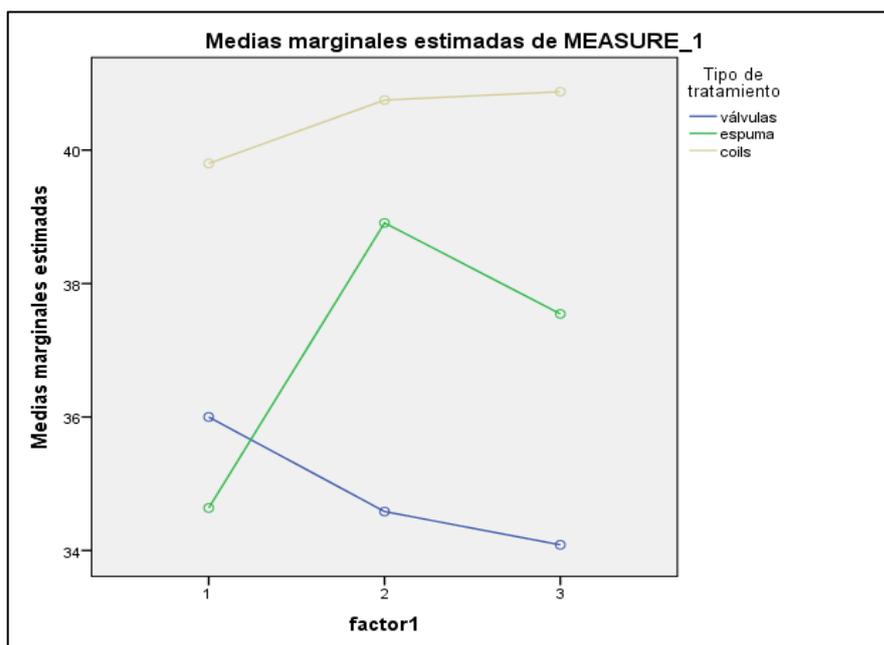
La FEV₁ medida en porcentaje no muestra diferencias significativas en la interacción entre las medidas tomadas en los seguimientos a los pacientes diferenciando por tipo de intervención, aunque si muestra tendencia a la significación con un p-valor de $0,057 < 0,1$. Esta falta de significación puede venir dada por un tamaño muestral insuficiente para detectarla, la potencia del test es del 56,3%. (Tabla 29)

Tampoco existen diferencias significativas entre las mediciones basales y los seguimientos de 6 y 12 meses para ninguna de las tres intervenciones. (Gráfica 7)

Análisis usando ANOVA con medidas repetidas

	F	p-valor
Interacción seguimiento * tipo de intervención	1,542	0,198
Efecto del seguimiento	0,583	0,560
Efecto de la intervención	0,748	0,480
Esfericidad asumida. Prueba de Mauchly: W=0,931; p-valor=0,248		

Tabla 29



Gráfica 7

- **TLC**

La media de la TLC basal del grupo de pacientes intervenidos con válvulas es de 6882.08 ml que aumenta ligeramente hasta los 6911.25 a los 12 meses; en los pacientes intervenidos con espuma la media antes de la intervención es de 7962 ml disminuye hasta 6919.09 ml a los 12 meses mejorando levemente el atrapamiento aéreo; en los pacientes intervenidos con Coils, la media de la TLC era de 8795 ml que se logró disminuir a 7688.75 ml a los 12 meses. (Tabla 30)

Tipo de tratamiento		n	Media	Desviación estándar
TLCb	válvulas	24	6882.08	1333.15
	espuma	11	7962.73	2182.19
	coils	8	8795.00	2087.37
	Total	43	7514.42	1851.14
TLC6	válvulas	24	6678.75	1307.94
	espuma	11	7137.09	841.51
	coils	8	7316.25	1697.41
	Total	43	6914.60	1288.84
TLC12	válvulas	24	6911.25	1319.49
	espuma	11	6919.09	819.53
	coils	8	7688.75	1612.08
	Total	43	7057.91	1280.47

Tabla 30

Sí hay efecto significativo en la interacción tiempo de seguimiento tipo de intervención ($p=0,05$) es decir con cada intervención, la evolución de la TLC en el tiempo es diferente (Tabla 31):

- Con los coils se parte de una situación basal peor con mayor datos de atrapamiento aéreo y se observa una disminución precoz de los valores de la TLC a los 6 meses aunque con discreto empeoramiento a los 12 meses. (Gráfica 8)
- Con la espuma sucede algo similar, aunque se parte de unos valores de la TLC menos elevados, y se produce una reducción más paulatina de la TLC que se mantiene hasta los 12 meses.
- Con las válvulas se produce una disminución de la TLC pero mucho menos relevante a los 6 meses y empeora ligeramente a los 12 meses.

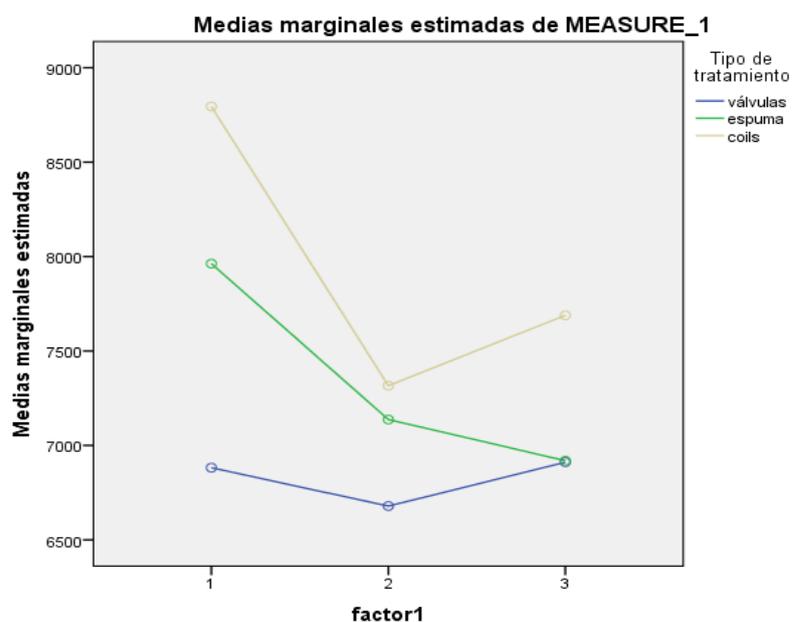
Análisis usando ANOVA con medidas repetidas

	F	p-valor
Interacción seguimiento * tipo de intervención	3.232	0.050
Efecto del seguimiento	-	-
Efecto de la intervención	-	-

El p-valor está ajustado por el épsilon de límite inferior al no existir esfericidad. Prueba de Mauchly: W=0,413; p-valor<0,001

Tabla 31

Por lo tanto existe interacción para la mejoría del atrapamiento aéreo.



Gráfica 8

- **TLC (%)**

La media del porcentaje de la TLC del grupo de pacientes intervenidos con válvulas es de 118.67 que disminuye ligeramente a los 6 meses (116.13%) para luego incrementarse hasta los 121.71% a los 12 meses; en los pacientes intervenidos con espuma la media antes de la intervención es de 130.82% y disminuye hasta 110.45% a los 12 meses mejorando levemente el atrapamiento aéreo. En los pacientes intervenidos con Coils la media del porcentaje de la TLC fue de 148.88% que disminuyó a 144.38% a

los 12 meses. (Tabla 32)

Tipo de tratamiento		n	Media	Desviación estándar	N
%TLC basal	válvulas	24	118.67	21.18	24
	espuma	11	130.82	26.41	11
	coils	8	148.88	29.00	8
	Total	43	127.40	26.19	43
%TLC 6m	válvulas	24	116.13	24.70	24
	espuma	11	115.82	11.51	11
	coils	8	122.88	15.52	8
	Total	43	117.30	20.32	43
%TLC 12m	válvulas	24	121.71	26.36	24
	espuma	11	110.45	13.58	11
	coils	8	140.38	34.90	8
	Total	43	122.30	26.95	43

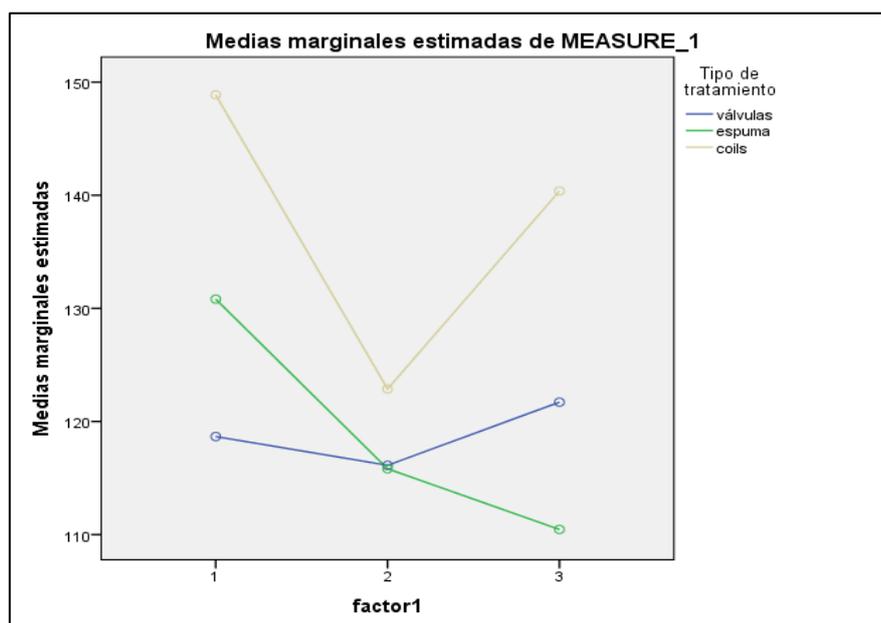
Tabla 32

Existen diferencias significativas en la interacción del seguimiento en el tiempo a los pacientes y el tipo de intervención que se les ha realizado. (Tabla 33) (Gráfica 9)

- Los pacientes que son intervenidos con válvulas mejoran ligeramente a los 6 meses sus valores de TLC pero estos empeoran a los 12 meses. .
- Los pacientes que reciben espuma mejoran sus resultados tanto en el corto como en el largo plazo.
- Los pacientes intervenidos con coils si mejoran drásticamente a los 6 meses pero vuelven a empeorar a los 12 meses sin llegar a los valores basales.

Tabla 33. Análisis usando ANOVA con medidas repetidas

	F	p-valor
Interacción seguimiento * tipo de intervención	3.372	0.01
Efecto del seguimiento	--	--
Efecto de la intervención	--	--
El p-valor está ajustado por el épsilon de límite inferior al no existir esfericidad. Prueba de Mauchly: W=0,925; p-valor 0,219		



Gráfica 9

- **RV (%)**

La media del porcentaje del RV del grupo de pacientes intervenidos con válvulas es de 190% que aumenta ligeramente hasta los 200% a los 12 meses; en los pacientes intervenidos con espuma la media antes de la intervención es de 224% y disminuye hasta 182% a los 12 meses mejorando el atrapamiento aéreo; en los pacientes intervenidos con coils la media del porcentaje del RV es de 242% que disminuye hasta los 205% a los 12 meses. (Tabla 34)

Tipo de tratamiento		n	Media	Desviación estándar
%RV basal	válvulas	24	190.17	57.65
	espuma	11	216.18	50.62
	coils	8	257.88	75.91
	Total	43	209.42	63.73
%RV 6m	válvulas	24	192.33	55.88
	espuma	11	181.55	26.89
	coils	8	191.38	37.75
	Total	43	189.40	46.28
%RV 12m	válvulas	24	200.46	54.33
	espuma	11	173.73	36.81
	coils	8	205.25	48.62
	Total	43	194.51	49.88

Tabla 34

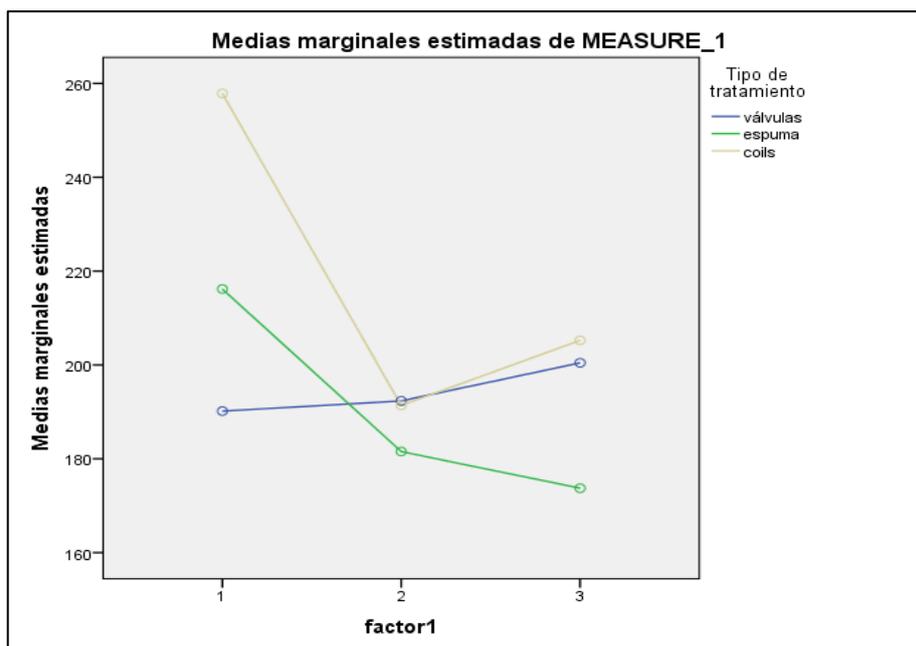
Existe interacción significativa entre la variable seguimiento y tipo de intervención (p = 0.01): (Tabla 35)

- Los pacientes intervenidos con coils parten de un situación basal peor pero mejoran tanto a los 6 como a los 12 meses.
- Los pacientes intervenidos con espuma tienen una mejoría continua tanto a los 6 como a los 12 meses.
- Los pacientes que son intervenidos con válvulas parten de una situación mejor que los anteriores y mejoran ligeramente a los 6 meses pero a los 12 meses su situación ha empeorado incluso en relación a la situación basal.

Análisis usando ANOVA con medidas repetidas

	F	p-valor
Interacción seguimiento * tipo de intervención	7.421	0.010
Efecto del seguimiento	--	--
Efecto de la intervención	--	--
Esfericidad asumida. Prueba de Mauchly: W=0,924; p-valor=0,283		

Tabla 35



Gráfica 10

- **RV/TLC**

La media del porcentaje del RV/TLC del grupo de pacientes intervenidos con válvulas es de 151,63% que aumenta ligeramente hasta los 160,73% a los 12 meses; en los pacientes intervenidos con espuma la media antes de la intervención es de 159,09% y disminuye hasta 144% a los 12 meses mejorando el atrapamiento aéreo; en los pacientes intervenidos con coils la media del porcentaje del RV/TLC es de 158.50% que disminuye hasta los 153.75% a los 12 meses. (Tabla 36)

Tipo de tratamiento		n	Media	Desviación estándar
%RV/TLC basal	válvulas	24	151.63	32.91
	espuma	11	159.09	16.79
	coils	4	158.50	27.23
	Total	39	154.44	28.30
%RV/TLC 6m	válvulas	24	157.50	23.35
	espuma	11	148.82	22.84
	coils	4	156.00	35.24
	Total	39	154.90	24.09
%RV/TLC 12m	válvulas	24	160.73	23.69
	espuma	11	144.00	28.58
	coils	4	153.75	37.97
	Total	39	155.29	26.91

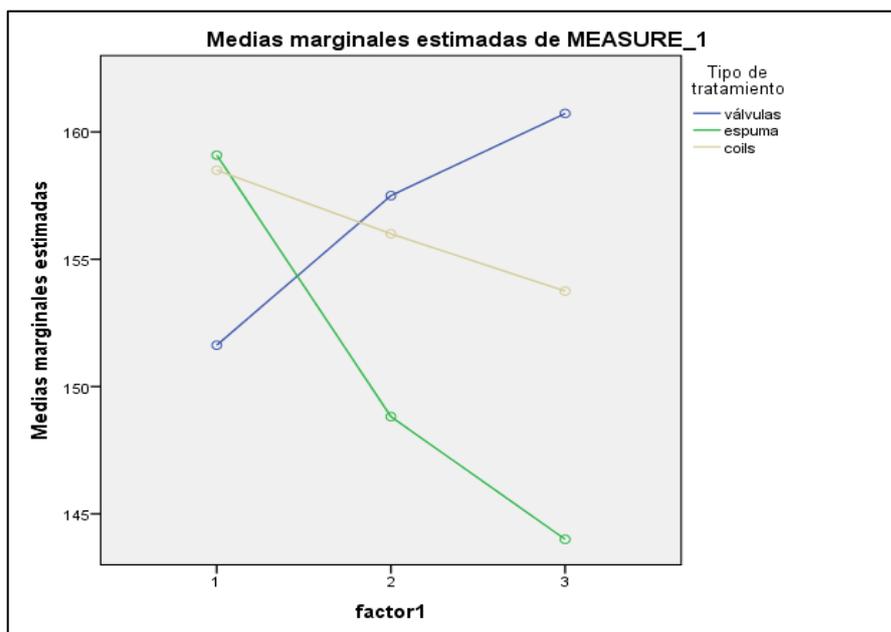
Tabla 36

No existe interacción significativa entre la variable seguimiento y tipo de intervención. (Tabla 37)

Análisis usando ANOVA con medidas repetidas

	F	p-valor
Interacción seguimiento * tipo de intervención	2,441	0,104
Efecto del seguimiento	0,316	0,577
Efecto de la intervención	0,252	0,779
El p-valor está ajustado por el épsilon de límite inferior al no existir esfericidad. Prueba de Mauchly: W=0,686; p-valor<0,001		

Tabla 37



Gráfica 11

- **TM6M**

La media del TM6M del grupo de pacientes intervenidos con válvulas es de 392.88 metros que va empeorando progresivamente hasta los 340 metros a los 12 meses; en los pacientes intervenidos con espuma la media antes de la intervención es de 356.82 metros y aumenta ligeramente a 365.94 metros a los 12 meses; en los pacientes intervenidos con coils la media del TM6M es de 361.13 pero empeora a 335.13 metros a los 12 meses. (Tabla 38)

Tipo de tratamiento		n	Media	Desviación estándar
TM6M basal	válvulas	24	395.88	106.56
	espuma	11	356.82	121.87
	coils	8	361.13	103.54
	Total	43	379.42	109.05
TM6M 6m	válvulas	24	378.92	117.12
	espuma	11	347.91	141.61
	coils	8	345.50	104.14
	Total	43	364.77	119.81
TM6M 12m	válvulas	24	340.00	121.85
	espuma	11	365.64	155.18
	coils	8	335.13	127.41

	Total	43	345.65	129.28
--	-------	----	--------	--------

Se observa una tendencia a la significación en la interacción variable seguimiento y tipo de intervención ($p = 0.098$) debido al pequeño tamaño muestral y una potencia del test baja del 35.8%, lo que podría indicar que la intervención con espuma es la única que podría incrementar la distancia del TM6M.

Análisis usando ANOVA con medidas repetidas.

	F	p-valor
Interacción seguimiento * tipo de intervención	2.464	0.098
Efecto del seguimiento	2.675	0.110
Efecto de la intervención	0.155	0.857

El p-valor está ajustado por el épsilon de límite inferior al no existir esfericidad.
Prueba de Mauchly: $W=0,612$; p -valor $<0,001$

Tabla 39

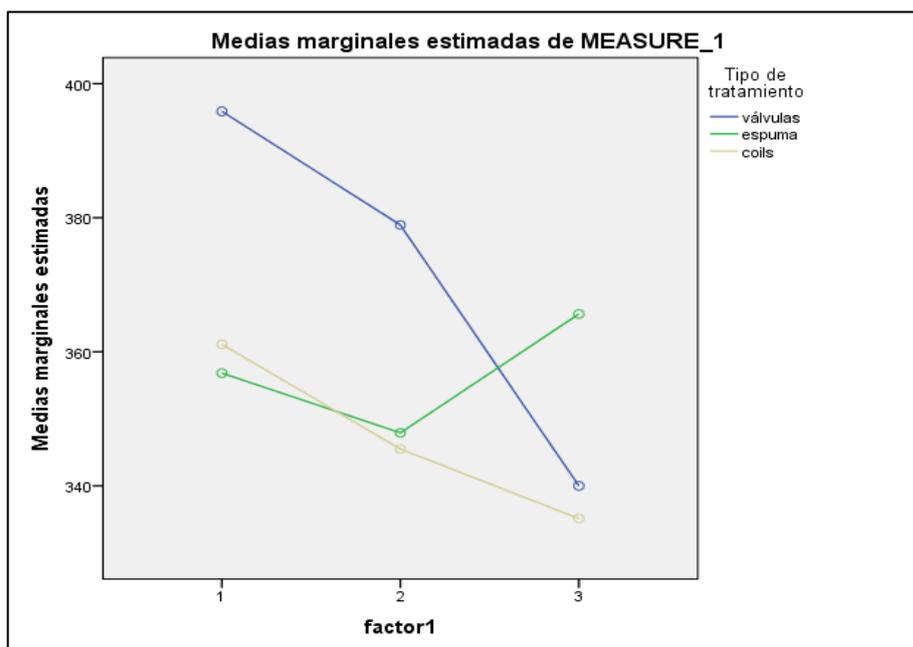


Gráfico 12

- **Cuestionario St George**

La media de la puntuación total del cuestionario de calidad de vida St George basal fue de 57.07, permaneciendo prácticamente sin cambios a los 6 y 12 meses. Para la intervención de espuma, la media del St George basal fue de 57.09 con mejoría de la puntuación a los 6 y 12 meses y para la intervención de coils, de una puntuación basal de 57.43 se disminuye a 44.98. (Tabla 41)

Tipo de tratamiento		n	Media	Desviación estándar
StGeorge basal	válvulas	23	57.07	14,69
	espuma	11	57.09	16,47
	coils	9	57.43	14,71
	Total	43	57.15	14,79
StGeorge 6m	válvulas	23	55.37	15,60
	espuma	11	53.76	19,96
	coils	9	48.99	25,50
	Total	43	53.59	18,77
StGeorge 12m	válvulas	23	55.94	15,97
	espuma	11	53.98	19,11
	coils	9	44.89	30,40
	Total	43	53.12	20,39

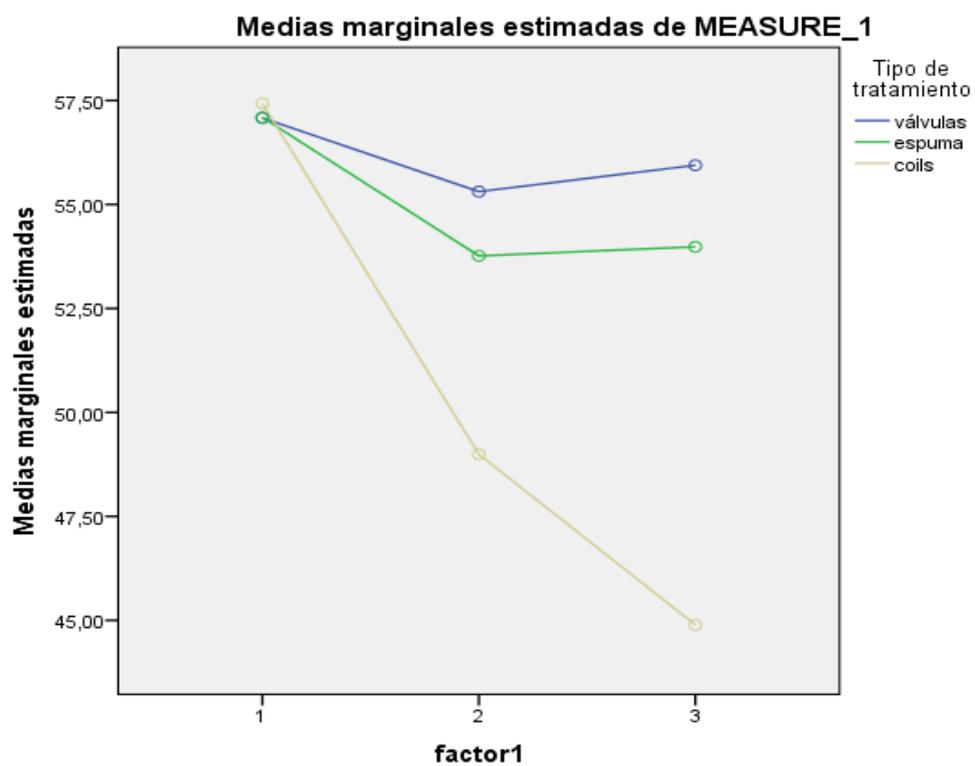
Tabla 40

Sin embargo según el análisis ANOVA con medias repetidas, no se encontró interacción significativa entre la variable seguimiento y tipo de intervención, pero sí una tendencia a la significación en el tiempo de seguimiento ($p = 0.065$), es decir, la situación de los pacientes no es la misma en los seguimientos que en la situación basal produciéndose una mejoría en su resultado, aunque no existen diferencias en la evolución de los pacientes en función del tipo de intervención a la que hayan sido sometidos ($p = 0.687$). (Tabla 42)

Análisis usando ANOVA con medidas repetidas

	F	p-valor
Interacción seguimiento * tipo de intervención	1.201	0.312
Efecto del seguimiento	3.595	0.065
Efecto de la intervención	0.378	0.687
El p-valor está ajustado por el épsilon de límite inferior al no existir esfericidad. Prueba de Mauchly: W=0,670; p-valor<0,001		

Tabla 42



Gráfica 13

El resto de parámetros funcionales, grado de disnea y niveles de pO₂, no mostraron interacción significativa entre la variable tiempo de seguimiento y tipo de intervención.

4.2.2 Factores pronósticos que influyeron en la presencia de complicaciones

Cuando se analizaron los posibles factores pronósticos que tenían un impacto significativo sobre la presencia de complicaciones futuras (principalmente neumotórax, agudización de la EPOC y Neumonía) teniendo en cuenta las características basales de la muestra, se obtuvo los siguientes resultados:

Porcentajes de complicaciones según el dispositivo

	Neumotórax	Agudización EPOC	Neumonía
Válvulas	60%	73.3%	25%
Espuma	-	20%	37.5%
Coils	40%	6.7%	37.5%

Se observó que las mujeres presentaban mayor riesgo de padecer Neumonías como complicación a largo plazo de forma estadísticamente significativa ($p = 0.037$) y con tendencia a la significación para las agudizaciones del EPOC ($p = 0.064$). Los pacientes sin oxigenoterapia domiciliaria desarrollaban con más frecuencia Neumotórax ($p = 0.049$) y los que presentaban ingresos previos por motivos respiratorios tenían mayor riesgo de sufrir agudizaciones de su EPOC ($p = 0.014$). Por otra parte una puntuación del índice BODE > 4 condicionaba un mayor riesgo de Neumonías ($p = 0.047$). La existencia de un Enfisema Heterogéneo de predominio en LLII sobre todo de tipo centrolobulillar exclusivamente hacía más frecuente el desarrollo de Neumotórax ($p = 0.054$) y de agudizaciones de la EPOC ($p = 0.041$). Por último la ausencia de ventilación colateral favorecía la aparición de agudizaciones de la EPOC ($p = 0.016$).

Tabla 43

Factores pronósticos que influyeron en la presencia de complicaciones							
		Neumotórax		Agudización EPOC		Neumonía	
		no	si	no	si	no	si
Sexo	varón	32	3	21	13	27	8
	mujer	14	2	14	2	16	0
Tipo de tratamiento	válvulas	23	3	15	11	24	2
	espuma	13	0	10	3	10	3
	coils	10	2	10	1	9	3

Oxigenoterapia domiciliaria	no	16	4	13	7	18	2
	si	30	1	22	8	25	6
Desnutrido	no	37	4	29	11	35	6
	si	9	1	6	4	8	2
Comorbilidades	no	20	3	15	7	19	4
	si	26	2	20	8	24	4
HTA	no	33	4	24	12	32	5
	si	13	1	11	3	11	3
Cardiopatía	no	38	4	27	14	36	6
	si	8	1	8	1	7	2
Ingresos previos	no	35	4	30	8	34	5
	si	11	1	5	7	9	3
Otra comorbilidad resp	no	36	4	28	11	34	6
	Colonización bronquial	4	0	3	1	3	1
	neumotórax previo	1	0	1	0	1	0
	TBC	4	1	3	2	5	0
	Ca pulmón	1	0	0	1	0	1
Puntuación BODE	Leve	4	0	2	2	2	2
	moderado-alto	27	4	24	7	28	3
	terminal	7	1	6	1	5	3
Distribución enfisema por TAC	Homogéneo	4	1	4	1	3	2
	Heterogéneo	42	4	31	14	40	6
Tipo enf heterogéneo LLSS	Centrolobulillar	17	3	13	6	15	5
	Paraseptal	3	0	3	0	3	0
	Panlobulillar	18	2	14	6	18	2
	Centrolobulillar + Paraseptal	3	0	2	1	3	0
	Centrolobulillar + Panlobulillar	3	0	1	2	2	1
Tipo enf heterogéneo LLII	Centrolobulillar	9	2	10	0	9	2
	Paraseptal	0	1	0	1	0	1
	Panlobulillar	8	0	5	3	5	3
	Centrolobulillar + Paraseptal	1	0	1	0	1	0
	Centrolobulillar + Panlobulillar	0	0	0	0	0	0
Ventilación colateral	no	25	2	15	12	21	6
	si	21	3	20	3	22	2

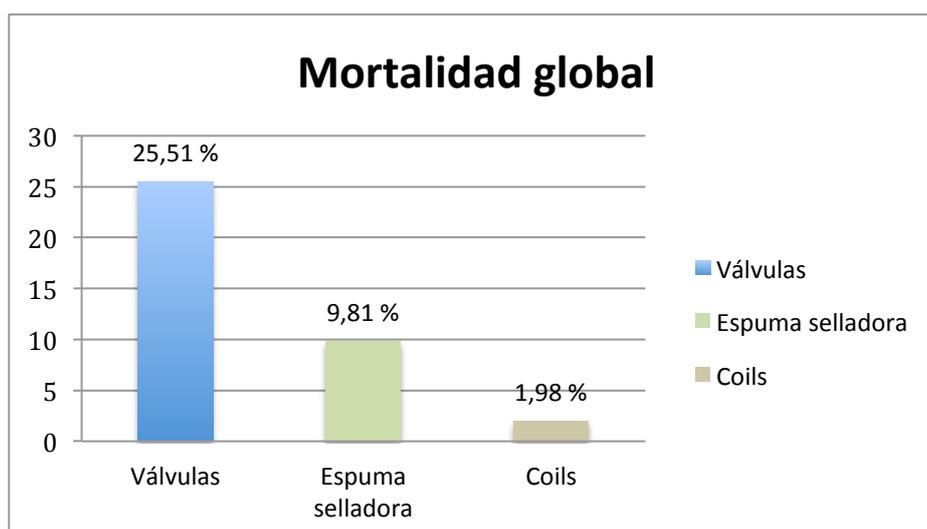
Tabla 44

Prueba de Chi cuadrado de Pearson						
	Neumotórax		Agudización EPOC		Neumonía	
	Chi cuadrado	p	Chi cuadrado	p	Chi cuadrado	p
Sexo	0.192	0.662	3.431	0,064	4.338	0.037
Tipo de tratamiento	2.141	0.343	4.462	0.107	2.580	0.275
Oxigenoterapia domiciliaria	3.868	0.049	0.397	0.529	0.804	0.370
Desnutrición	0.001	0.981	0.595	0.440	0.175	0.676
Comorbilidades	0.497	0.481	0.062	0.804	0.092	0.762
HTA	0.155	0.694	0.680	0.409	0.481	0.488
Cardiopatía	0.021	0.884	1.865	0.172	0.353	0.552
Ingresos previos	0.038	0.845	6.036	0.014	1.029	0.310
Otras comorbilidades resp	1.242	0.871	3.107	0.540	6.768	0.149
Puntuación BODE	0.581	0.748	1.888	0.389	6.121	0.047
Distribución enfisema TAC	0.652	0.419	0.265	0.607	2.478	0.115
Tipo enf heterogéneo LLSS	1.526	0.822	3.137	0.535	3.493	0.479
Tipo enf heterogéneo LLII	7.636	0.054	8,281	0.041	3.794	0.285
Ventilación colateral	0.373	0.54	5.832	0.016	1.853	0.173

4.2.3 Factores pronósticos que influyeron en la mortalidad

La mortalidad global al año de los pacientes intervenidos fue del 37.3% distribuidos de la siguiente manera según el tipo de intervención aplicada: Válvulas 25.51%, Espuma 9.81% y Coils 1.98%. (Tabla 45)

Tabla 45



Para analizar los posibles factores pronósticos que tenían un impacto significativo sobre la mortalidad a largo plazo, se estudiaron las variables independientes relacionadas con los estudios basales.

Las características clínicas basales de los pacientes no alcanzaron la significación estadística dado el pequeño tamaño de la muestra, si bien se observa una cierta tendencia a la misma en las mujeres ($p = 0.065$) y un predominio de la mortalidad a los que se le aplicaron válvulas endobronquiales ($p = 0.047$). El resto de las variables analizadas, que incluyeron la oxigenoterapia domiciliaria, presencia de comorbilidades (HTA, cardiopatía, otras comorbilidades respiratorias) la desnutrición, la puntuación BODE, y la distribución del enfisema por TAC, no alcanzaron la significación estadística.

Tabla 46

Factores pronósticos que influyen en la mortalidad			
		Exitus	
		no	si
Sexo	varón	19	16
	mujer	13	3
Tipo de tratamiento	válvulas	13	13
	espuma	8	5
	coils	11	1
Oxigenoterapia domiciliaria	no	14	6
	si	18	13
Desnutrido	no	28	13
	si	4	6
Comorbilidades	no	16	7
	si	16	12
HTA	no	22	15
	si	10	4
Cardiopatía	no	26	16
	si	6	3
Ingresos previos	no	27	12
	si	5	7
Otra comorbilidad resp	no	27	13
	colonización bronquial	2	2
	neumotórax previo	1	0
	TBC	2	3
	Ca pulmon	0	1
Puntuación BODE	Leve	3	1
	moderado-alto	22	9
	terminal	3	5
Distribución enfisema por	Homogéneo	4	1

TAC	Heterogéneo	28	18
Tipo enf heterogéneo LLSS	Centrolobulillar	12	8
	Paraseptal	1	2
	Panlobulillar	14	6
	Centrolobulillar + Paraseptal	1	2
	Centrolobulillar + Panlobulillar	2	1
Tipo enf heterogéneo LLII	Centrolobulillar	9	2
	Paraseptal	0	1
	Panlobulillar	7	1
	Centrolobulillar + Paraseptal	1	0
	Centrolobulillar + Panlobulillar	0	0
Ventilación colateral	no	13	14
	si	19	5

Tabla 47

Prueba de Chi cuadrado de Pearson		
	Exitus	
	Chi cuadrado	p
Sexo	3.415	0.065
Tipo de tratamiento	6.109	0.047
Oxigenoterapia domiciliaria	0.741	0.389
Desnutrición	2.753	0.097
Comorbilidades	0.843	0.361
HTA	0.622	0.430
Cardiopatía	0.072	0.789
Ingresos previos	2.983	0.084
Otras comorbilidades resp	4.049	0.399
Puntuación BODE	3.325	0.190
Distribución enfisema TAC	0.706	0.401
Tipo enf heterogéneo LLSS	2.665	0.615
Tipo enf heterogéneo LLII	4.713	0.194
Ventilación colateral	5.230	0.022

Cuando a los pacientes se les evaluaba la presencia de ventilación colateral mediante el Sistema Chartis® se determinó que la ausencia de la misma de forma general conllevaba mayor mortalidad del 73.6%, con un nivel de significación estadística de $p = 0.022$ y un odds ratio $OR = 4.09$ con IC 95% (1.18 a 14.16), eso significa que el riesgo de morir de los pacientes sin ventilación colateral es 4 veces más que los pacientes con

ventilación colateral. Los pacientes con ausencia de ventilación colateral correspondían en su mayor parte a pacientes con enfisema heterogéneo.

Concretamente, en el grupo de variables relacionadas con el procedimiento, la aplicación de válvulas endobronquiales generó una mortalidad estadísticamente significativa ($p = 0.047$) sin diferencias según el tipo de válvula utilizada (Spiration® o Zephyr®) e independientemente de su localización anatómica ($p = 0.619$).

6. DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN

Al revisar los datos de nuestro trabajo nos ha sorprendido gratamente encontrar múltiples factores pronósticos que influyen sobre los riesgos de morbilidad y mortalidad de los pacientes sometidos a las tres técnicas de reducción de volumen pulmonar endoscópicas. Analizando exhaustivamente la literatura no hay ninguna publicación que comente estos factores, ni tampoco que compare las tres intervenciones, lo cual nos obliga a revisar los datos.

Al igual que en publicaciones previas, nuestros pacientes tienen una edad avanzada y están gravemente enfermos: media de FEV₁ basal de 922.88 ml (35%), media del porcentaje de DLCO 37%, media del RV basal de 4720.20 ml (212%), media de TLC de 7529 ml (128%), más de la mitad presentan régimen de oxigenoterapia domiciliaria, presencia de otras comorbilidades (fundamentalmente cardiovasculares) en un 55.8% y una puntuación en el cuestionario StGeorge basal del 58.51, lo que podría explicar la disminución de la tasa de mejora con el tiempo en algunos parámetros descritos en este estudio y estar reflejando la progresión continua del enfisema y la declinación natural de la función pulmonar.

En este trabajo hemos querido aglutinar las principales variables pronósticas de la EPOC en el índice BODE propuesto por Celli et al., cuyo principal aporte radica en su capacidad para poder predecir la mortalidad de los pacientes con EPOC: un incremento de un punto en el índice BODE se asocia a un aumento del 34% en la mortalidad por todas las causas (HR 1.34; IC del 95%, 1.26-1.42, $p < 0.001$) y del 62% en la mortalidad por causa respiratoria (HR = 1.62; IC del 95%, 1.48-1.77; $p < 0.001$).

Nuestra puntuación media del índice BODE es de 5.53, lo que implica un 40% de mortalidad esperada al año. Los pacientes tratados endoscópicamente presentan una mortalidad esperada al año del 37.3%, similar a la encontrada según el índice BODE con lo cual estos tratamientos endobronquiales no incrementan la mortalidad esperada, es más, aumentan la supervivencia sobre todo en aquellos que recibieron tratamientos con espuma y coils. Este dato no publicado hasta la actualidad, resulta alentador puesto que

demuestra que las técnicas endoscópicas para el tratamiento del enfisema grave predicen un futuro prometedor.

Hemos detectado un aumento de la mortalidad en pacientes con enfisema centrolobulillar lo cual se explica porque este tipo de enfisema presenta un mayor componente de fibrosis peribronquiolar e inflamación de las vías aéreas que produce una disminución más acentuada en los flujos pulmonares comparado con otros tipos morfológicos de enfisema como el panacinar. Esto contribuye además a un empeoramiento de la relación ventilación/perfusión y peor oxigenación, aumentando la mortalidad y riesgo de neumotórax, según lo descrito en publicaciones anteriores.¹³⁷

De manera sorprendente en nuestro trabajo observamos que existe un riesgo de mortalidad cuatro veces superior en los pacientes que no presentan ventilación colateral medido por el sistema Chartis®, respecto a los pacientes sin ventilación colateral ($p = 0.022$). La ventilación colateral se define como la ventilación de las estructuras alveolares a través de canales o colaterales que a modo de bypass evitan las zonas dañadas del pulmón y alcanzan regiones sanas, mediante un gradiente de presión. Este fenómeno de la ventilación colateral que parece predominar en el enfisema, es actualmente una cuestión clave para la elección de las técnicas de reducción de volumen pulmonar endoscópico.¹³⁸

En un pulmón sano la ventilación colateral la conforman poros interalveolares¹³⁹, comunicaciones bronquiolalveolares accesorias¹⁴⁰ y bronquiolos respiratorios accesorios¹⁴¹ que se comunican entre bronquiolos, pero no son relevantes. Sin embargo, en el enfisema pulmonar, la destrucción pulmonar puede originar además nuevos canales entre cisuras, puesto que la obstrucción del flujo aéreo genera desigualdades en la ventilación pulmonar creando gradientes de presión^{142, 143} y flujo aéreo interlobar.

Si el área del pulmón que está completamente obstruida no presenta ventilación colateral, las presiones de los gases alveolares se equilibran con la presión de la sangre venosa mixta, con lo cual el gas alveolar se absorbe y se produce una atelectasia. Sin embargo si la zona obstruida presenta ventilación colateral, ésta permite mantener cierto grado intercambio gaseoso con lo cual se puede mantener un nivel adecuado de intercambio gaseoso y oxigenación a pesar de la obstrucción grave al flujo aéreo.¹⁴⁴ Este razonamiento puede explicar el hecho del incremento del riesgo de mortalidad en los

pacientes sin ventilación colateral al empeorar el intercambio gaseoso general y presentar menor tolerancia a la obstrucción al flujo aéreo. También explicaría la mala evolución clínico funcional de los paciente sometidos al tratamiento con válvulas endobronquiales cuya indicación fundamental es el enfisema heterogéneo sin ventilación colateral, con mayor riesgo de sufrir agudizaciones de su EPOC (28.8%) y muerte (25.51%). A la vista de nuestros resultados y lo comentado, quizás sea preciso valorar si realmente es condición “sine qua non” la determinación de la existencia o no de ventilación colateral para asentar las indicaciones de las técnicas de reducción de volumen pulmonar.

Las complicaciones más frecuentemente observadas en nuestro estudio fueron la neumonía (15.4%), neumotórax (9.6%) y agudización del EPOC (28.8%). Llama la atención la baja tasa de neumotórax que obtuvimos al contrario de otras series¹⁴⁵, que habitualmente son secundarios a los cambios bruscos del volumen pulmonar y no a causas iatrogénicas relacionadas con la implantación del dispositivo¹⁴⁶ En nuestra muestra, el dispositivo que presenta mayor número de complicaciones son las válvulas endobronquiales que también son las que mayor mortalidad presentan.

Por otra parte, hemos determinado que las principales técnicas de reducción de volumen pulmonar endoscópico que consiguen mejorar el atrapamiento aéreo son fundamentalmente la espuma selladora y los coils con un patrón de descenso del RV variable dependiendo de la situación de hiperinsuflación basal, de tal manera que cuanto mayor es el atrapamiento aéreo, mejor va a ser la respuesta. La reducción de los valores del RV tras los procedimientos endoscópicos han sido bien constatados en las diferentes publicaciones si bien hay que tener en cuenta que establecen como parámetro fundamental de la mejoría funcional los valores del FEV₁. Pero en ninguno de ellos se ha relacionado el valor del RV basal como factor predictor de la respuesta a los 6 meses y al año.

En nuestro trabajo, en el caso de espuma y coils se observa una rápida mejoría del atrapamiento aéreo a los 6 meses, siendo más acusada en los coils (mejoría de -66.5%) y más paulatina en el caso de la espuma (mejoría de -34.63%) la cual se mantiene en el

tiempo (mejoría total a los 12 meses de -42.45%); posteriormente en el caso de los coils existe un empeoramiento del atrapamiento aéreo a los 12 meses (sin llegar a los valores basales) y en válvulas, algo que no ocurre con la espuma. Por tanto, la reducción del atrapamiento aéreo en los casos tratados con espuma es mantenida y persiste al año. En este sentido existen grupos de trabajo que aportan resultados similares con la espuma: en un estudio publicado por Kramer et al¹⁴⁷ se observa que con la intervención de espuma el RV a los 3 meses disminuye $-10.9\% \pm 18.2\%$, $p = 0.036$ (-639 ± 894 ml); a los 6 meses $-7.1 \pm 19.3\%$ $p = 0.27$ y a los 12 meses disminuye $-15.9\% \pm 18.8\%$ $p = 0.04$. En el caso de los pacientes tratados con coils hay un empeoramiento con leve aumento del RV al año, patrón evolutivo que también se observa en otros trabajos publicados¹⁴⁸ donde los resultados favorables a corto plazo disminuyen con el tiempo. En este sentido existen otros grupos donde también se observa que los resultados favorables a corto plazo en el atrapamiento aéreo disminuyen con el tiempo.

La disminución significativa de la RV observada inicialmente a los 6 meses tanto con la intervención de espuma como la de coils, condiciona un aumento del volumen capilar debido a una mejora de la función cardíaca (igual que lo sucedido con la cirugía de reducción de volumen pulmonar) ya sea a través de una reducción de la oscilación de la presión intratorácica o debido a un reclutamiento de capilares adicionales en áreas de pulmón comprimido que son capaces de reexpandirse mejorando la relación ventilación/perfusión y por tanto la oxigenación y la dinámica respiratoria. Pero a la vista de los resultados obtenidos nos preguntamos la causa que motiva el declinar más rápido del VR con los coils a diferencia de lo que sucede con la espuma. Según la experiencia de otros grupos, se sugiere que no es necesario el colapso lobar exclusivamente (es decir, la formación de atelectasias de absorción) para mejorar el atrapamiento aéreo sino que además intervienen otros mecanismos fisiológicos. Por lo tanto, es posible que la retracción del parénquima dañado que ocasionan los coils provoque además una reducción de la hiperinsuflación dinámica, una redistribución de la ventilación alveolar hacia zonas menos obstruidas del pulmón al tratarse de pacientes con enfisema heterogéneo con ventilación colateral o enfisema homogéneo. Todo ello originaría una disminución más rápida del RV a los 6 meses con respecto a la espuma.¹⁴⁹

Un estudio publicado por Hartman E. et al, ha mostrado que la mejoría del atrapamiento aéreo (RV) que se considera clínicamente relevante es del -6.8% al -8.6% (-310 ml a -430 ml) con respecto a los valores basales en pacientes con enfisema severo sometidos a tratamientos de reducción de volumen pulmonar endoscópicos, lo que traduce mejoras de la capacidad del ejercicio y en calidad de vida. Sin embargo, en nuestro estudio no hemos encontrado resultados estadísticamente significativos que relacionen la mejoría del RV con una mejoría de la capacidad del ejercicio o de la calidad de vida probablemente debido nuestro pequeño tamaño muestral, pero sí hemos demostrado que la disminución del RV influye significativamente sobre la mortalidad de los pacientes tratados endoscópicamente., sobre todo en el caso de pacientes tratados con coils.

Comparando publicaciones anteriores y nuestra experiencia clínica también observamos un empeoramiento leve del RV a partir de los 6 meses¹⁵⁰ lo que lleva a plantearnos varias cuestiones: a) Si se justifica la inserción de nuevos dispositivos a posteriori y a qué intervalo puesto que según nuestra experiencia con los coils, se estima que haciendo una extrapolación de la tendencia, a los 5 años se recuperan los valores de RV basales; b) la cuestión de cómo seleccionar a los mejores candidatos para este segundo tratamiento; c) si este tratamiento secuencial debe realizarse con el mismo u otro dispositivo endobronquial. En cualquier caso, sólo los grandes ensayos controlados aleatorizados podrán abordar estas cuestiones.

Muchos estudios no dudan en tratar de manera secuencial tanto unilateral como bilateralmente a los pacientes. No obstante, un estudio de Eberhardt et al, en el que emplea válvulas endobronquiales, determinó categóricamente que la colocación de válvulas de manera unilateral no secuencial conseguía mejores resultados clínicos y funcionales. Sin embargo en nuestro estudio prácticamente la mayoría de los pacientes recibieron tratamiento bilateral y secuencial.

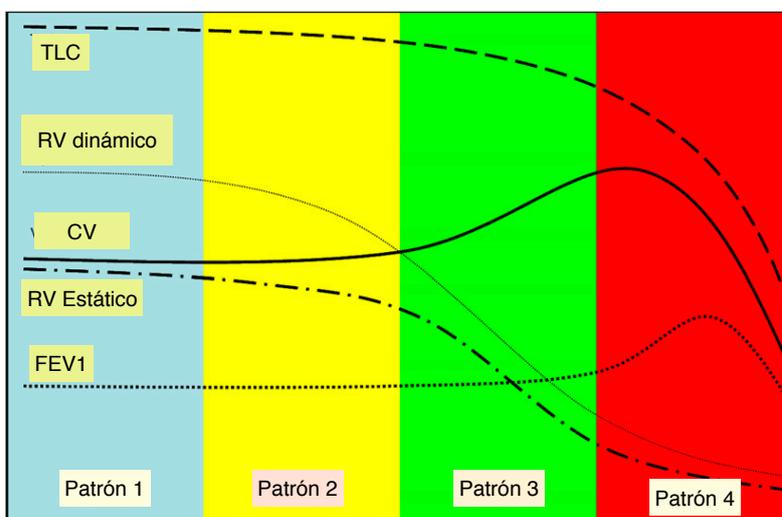
Por otra parte, ninguno de los tres procedimientos endoscópicos (válvulas, espuma o coils) aplicados como tratamiento al enfisema severo ocasionaron cambios significativos en el FEV1 a los 6 meses y al año como está referido en la literatura. Según un estudio de

Ingenito et al¹⁵¹, existen varios patrones de respuesta funcional de los tratamientos de reducción de volumen pulmonar endoscópicos, como se ilustra en la tabla 48:

- Patrón 1: El tratamiento no produce cambios fisiológicos, sin embargo los pacientes se encuentran subjetivamente mejor tanto en las puntuaciones de la disnea como en calidad de vida. Aunque este patrón puede beneficiar a los pacientes, es difícil de distinguir de un efecto placebo.
- Patrón 2: El tratamiento reduce el atrapamiento aéreo dinámico (RV), lo cual mejora la capacidad del ejercicio. Los volúmenes estáticos y la espirometría no se ven afectados. En este caso existe mejoría subjetiva de la disnea (debido a la mejoría de la hiperinsuflación dinámica) y pequeños cambios en el TM6M.
- Patrón 3: El tratamiento reduce el atrapamiento aéreo estático y dinámico (RV) con mínimos efectos sobre la TLC. Aumenta el FVC pero no el FEV₁. Mejora la disnea y la capacidad del ejercicio (TM6M).
- Patrón 4: El tratamiento reduce el atrapamiento aéreo estático y dinámico y la TLC. Hay mejoras del FEV₁ y FVC. Mejora la disnea y la capacidad del ejercicio.

En nuestro caso, no existe ningún patrón característico que se asemeje los descritos siendo el que más se ajusta a la evolución funcional el patrón 2 ó 3; sin embargo a la vista de la ilustración el denominador común más significativo es la disminución de los volúmenes pulmonares, lo que se corresponde con nuestros resultados observados.

Tabla 48



A pesar de todo se observa una tendencia a la significación estadística en la mejoría de la distancia recorrida en el test de la marcha de los 6 minutos cuando los pacientes son sometidos a espuma selladora, no siendo así en el resto de las intervenciones.¹⁵² En un estudio piloto no hubo mejoría en la actividad física 6 meses después de las técnicas de reducción de volumen pulmonar endoscópico, a pesar de las mejora significativa del atrapamiento aéreo. Por otra parte, la disminución de la hiperinsuflación pulmonar no se asoció con una mejora de la actividad física o de la capacidad de ejercicio, en contraste con su asociación significativa con la reducción de la gravedad de la disnea. Este estudio indica que las técnicas de reducción de volumen pulmonar endoscópicas puede mejorar sustancialmente la hiperinflación pulmonar y la gravedad disnea. La mejora de la disnea podría indicar que los pacientes pueden realizar las mismas actividades más cómodamente que antes del tratamiento. Sin embargo, la mejoría de la tolerancia a la actividad física no está garantizado automáticamente. Otros métodos de tratamiento que aumentan la capacidad funcional en pacientes con EPOC han mostrado resultados similares. Por ejemplo, un estudio reciente mostró que la participación en un programa de rehabilitación pulmonar no se traduce automáticamente en un aumento de la actividad física¹⁵³. Incluso aunque el trasplante de pulmón pueda mejorar la función pulmonar, la actividad física mantiene se por debajo de los valores normales y es significativamente peor que en los pacientes sanos.¹⁵⁴ En conjunto, esto sugiere que aunque se mejore el atrapamiento aéreo y la hiperinsuflación dinámica, existen otros factores como la atrofia muscular crónica, la desnutrición, la afectación multisistémica de la EPOC y/o factores psicológicos, como la motivación para ser físicamente activo o la ansiedad, que pueden condicionar la escasa respuesta al ejercicio tras las técnicas de reducción de volumen endoscópicas.

Además este estudio implica que es importante proporcionar un programa de mejora de la actividad física después de que los pacientes sean intervenidos endoscópicamente. Tal intervención debe incluir un programa de ejercicio estructurado con una atención específica para los músculos atroficos. Así mismo, los ejercicios se deben combinar con la promoción de la actividad física en la vida cotidiana, en un intento de lograr resultados superiores a largo plazo.

El presente estudio analiza la mejoría del atrapamiento aéreo de las tres principales técnicas de reducción de volumen pulmonar en un grupo de pacientes con enfisema pulmonar avanzado (EPOC GOLD IV) durante un seguimiento de un año así como los

factores pronósticos de morbilidad y mortalidad que permitan asentar aún más las indicaciones para el empleo de cada una de las intervenciones, aspecto no publicado hasta la actualidad.

En conclusión, hemos podido comprobar con el presente trabajo que si bien la mejoría funcional es leve en estos pacientes tratados con válvulas, espuma y coils, aumentan la supervivencia con disminución de la mortalidad esperada. Se analizan los factores relacionados con la morbilidad y mortalidad asociada a estos tratamientos pudiendo determinar un grupo preciso de pacientes con mayor riesgo como serían aquellos con un enfisema heterogéneo centrolobulillar de predominio de lóbulos inferiores y además sin ventilación colateral. Estos datos son prometedores y pueden contribuir a seleccionar mejor los grupos de pacientes a tratar con estas técnicas endoscópicas.

6. CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

1. Los tratamientos con espuma y coils aumentan la supervivencia al año al comparar con la esperada.
2. La mortalidad global al año es similar a la esperada según el índice BODE, de forma que estos tratamientos endobronquiales no incrementan la mortalidad esperada.
3. Los pacientes con ausencia de ventilación colateral presentan mayor mortalidad ($p = 0.022$) presentando un riesgo de morir cuatro veces superior a los que presentan ventilación colateral.
4. Las complicaciones más frecuentes asociadas a las tres técnicas son la neumonía (15.4%), neumotórax (9.6%) y agudización del EPOC (28.8%).
5. La mortalidad global al año de los pacientes intervenidos fue del 37.3% distribuidos de la siguiente manera: Válvulas 25.51%, Espuma 9.81% y Coils 1.98%.
6. Los casos tratados con espuma y coils presentan un descenso rápido y significativo del atrapamiento aéreo (RV) (-34.63% y -66.5% respectivamente) mientras que con las válvulas no hay un descenso relevante.
7. Los pacientes sin oxigenoterapia domiciliaria desarrollan con más frecuencia Neumotórax ($p = 0.049$)
8. Los pacientes con antecedentes de ingresos previos por motivos respiratorios en el último año tienen mayor riesgo de agudizaciones de su EPOC ($p = 0.014$).
9. Los casos con Enfisema Heterogéneo de predominio en LLII de tipo centrolobulillar tienen más riesgo de desarrollar Neumotórax y agudizaciones de su EPOC ($p = 0.054$)
10. Los pacientes con ausencia de ventilación colateral presentan mayor riesgo de agudizaciones de su EPOC ($p = 0.016$).

11. La reducción del atrapamiento aéreo en los casos tratados con espuma se mantiene al año, mientras que en el caso de los pacientes tratados con coils hay un empeoramiento con leve aumento del RV al año.

12. Cuanto mayor es el atrapamiento aéreo basal, se consigue mejor respuesta en el descenso del RV

7. BIBLIOGRAFÍA

¹ Snider GL, Kleinerman JL, Thurlbeck WM, et al: The definition of emphysema-report of a National Health, Lung, and Blood Institute Division of Lung Disease Workshop. *Am Rev*

² Lang MR, Fiaux GW, Gilooly M, Stewart JA, Hulmes DIS, Lamb D. Collagen content of alveolar wall tissue in emphysematous and non-emphysematous. *Thorax* 1994;49:319-326.

³ Timens W, Coers W, Van Straten JFM, Postma DS. Extracellular matrix and inflammation: a role of fibroblast-mediate tissue repair in the patogenesis of emphysema. *Eur Respir Rev* 1997;7:119-123.

⁴ Janoff A: Elastase in tissue injury. *Annu Rev Med* 1985; 36:207

⁵ Snider GL: The patogenesis of emphysema-20 years of progress. *Am Rev Respir Dis* 1981;124:321.

⁶ Sparrow D, Glynn RJ, Cohen M, et al: The relationship of the peripheral leukocyte count and cigarette smoking to pulmonary function among adult mes. *Chest* 1984; 86: 383.

⁷ Blue ML, Janoff A: Possible mechanisms of emphysema in cigarette smokers. Release of elastase from human polymorphonuclear leucocytes by cigarette smoke condensate in vitro. *Am Rev Respir Dis* 1978;117:317

⁸ Fletcher C, Tinker C, Speizer FE : The natural History of Chronic bronchitis: An Eight Years Follow-up Study of Working Men in London. 1976. Oxford University Press.

⁹ Basocm R: Differential susceptibility to tobacco smoke: Possible mechanisms. *Pharmacogenetics* 1; 1994:102

¹⁰ Shapiro SD: Mighty mice: Transgenic technology “knocks out” questions of matrix metalloproteinase function. *Matrix Biol* 1997;15: 527.

¹¹ Harris JO, Olsen GN, et al: Comparison of proteolytic enzyme activity in pulmonary alveolar macrophages and blood leukocytes in smokers and nonsmokers. *Am Rev Respir Dis* 1975; 111:579.

¹² Reilly JJ, Chen P, Sailor LZ, et al: Cigarette smoking induces an elastolytic cysteine proteinase in macrophages distinct from cathepsin L. *Am J Physiol* 1991; 261:141.

¹³ Eriksson S: Pulmonary emphysema and alpha 1-antitrypsin deficiency. *Acta Med Scand* 1964; 175:197.

¹⁴ Lieberman J: Alpha1-antitrypsin deficiency. *Med Clin North Am* 1973;57:691.

¹⁵ Gadek JE, Fells GA, Zimmerman RL, et al: Antielastases of the human alveolar structures-implications for the protease-antiprotease theory of emphysema. *J Clin Invest* 1981; 68:889

¹⁶ Rahman I, MacNee W: Role of oxidants/antioxidants in smoking-induced lung disease. *Free Radic Biol Med* 1966; 21:669.

¹⁷ al Senaidy AM, Al Zahrany, al Faqeeh MB: Effects of smoking on serum levels of lipid peroxides and essential fat-soluble antioxidants. *Nutr Health* 1997;12:55.

¹⁸ Damiano VV, Tsang A, Kucich U, et al: Immunolocalization of elastase in human emphysematous lung. *J Clin Invest* 1986; 78:482.

¹⁹ Sherrill DI, Lebowitz MD; Burrows B: Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 11, 1990: 375..

- ²⁰ Sherrill DL, Lebowitz MD, Knudson RJ, Burrows B: Longitudinal methods for describing the relationship between pulmonary function, respiratory symptoms and smoking in elderly subjects: The Tucson Study. *Eur Respir J* 1993; 6:342.
- ²¹ Kerstjens HA, Rijcken B, Schouten JP, Postma DS: Decline of FEV₁, by age and smoking status, an fallacia. *Thorax* 1997; 52:820.
- ²² Burrows B, Knudson RJ, Camilli A E, et al: The “horse-racing effect” and predicting decline in forced expiratory volume in one second from screening predicting spirometry. *Am Rev Respir Dis* 1987;135: 788.
- ²³ Clement J, Van de Woestijne KP: Rapidly decreasing forced expiratory volume in one second or vital capacity and development of chronic airflow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125:553.
- ²⁴ Beaty TH, Menkes HA, Cohen BH, et al: Risk factors associated with longitudinal change in pulmonary function. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129:660.
- ²⁵ Sobradillo V, Miratvilles M, Jimenez CA, Gabriel R, Viejo JL, Masa JF et al. Estudio IBERCOP en España: prevalencia de síntomas respiratorios habituales y de limitación crónica al flujo aéreo. *Arch Bronconeumol* 1999 35:159-166.
- ²⁶ Biglino L, Giron B, Fernández R. Encuesta nacional de salud 1995. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo.
- ²⁷ Alonso P. Proyecto coste por proceso. Hospitales Insalud. Madrid 1995
- ²⁸ Cabrera C, Juliá G, et al. Prevalencia de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en la Islas Canarias. *Arch Bronconeumol*. 2014;50(7):272–277

²⁹ Wolkove N, Dahczman E, Colacone A, Kreisman H. The relationship between pulmonary function and dyspnea in obstructive lung disease. *Chest* 1989;96:1247- 1251.

³⁰ Kesten S, Chapman KR: Physician perceptions and management of COPD. *Chest* 1993; 104: 254-258.

³¹ Schols AM, Slangen J, Volovics L, et al. Weight loss is reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1791-1797

³² Slone RM, Gierada DS. Radiology of pulmonary emphysema and lung reduction surgery. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 8:61-82.

³³ York EL, Jones RL: Effects of smoking on regional residual volume in young adults. *Chest* 1981;79:12.

³⁴ Feury B, Murciano D, Talamo C, et al. Work of breathing in patients with chronic obstructive pulmonary disease and acute respiratory failure. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131:822.

³⁵ Morris MJ, Madgwick RG, Lane DJ. Difference between functional capacity residual and elastic equilibrium volume in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1996; 51:415.

³⁶ Berend N, Woolcock AJ, Marlin GE. Correlation between the function and structure of the lung in smokers. *Am Rev Respir Dis* 1979; 119:695-705

³⁷ Mead J; Turner JM, Macklem PT, Little JB. Significance of the relationship between lung recoil and maximum expiratory flow. *J Appl Physiol* 1967; 22:95- 108.

³⁸ Janoff A: Elastase in tissue injury. *Annu Rev Med* 1985; 36:207.

³⁹ Snider GL: The pathogenesis of emphysema-20 years of progress. *Am Rev Respir Dis* 1981;124:321.

⁴⁰ Kim WD, Eidelman DH, Izquierdo JL, Ghezzi H, Saetta MP, Cosio MG. Centrilobular and panlobular emphysema in smokers. Two distinct morphologic and functional entities. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:1385-1390.

⁴¹ Cassart M, Pettiaux N, Gevenois PA, Paiva M, Estenne M. Effect of chronic hyperinflation on diaphragm length and surface area. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:504-508.

⁴² Ninane V, Gorini M, Adverse effects of hyperinflation on parasternal intercostals. *J Appl Physiol* 1994; 77:2201-2206.

⁴³ Güell R, Casan P, Sangenis M, Morante F, Belda J, Guyatt GH. Quality of life in patients with chronic respiratory disease: the Spanish version of the Chronic Respiratory Questionnaire. *Eur Respir J* 1998;11(1): 55-60

⁴⁴ Ferrer M, Alonso J, Prieto L. Validity and reliability of the St. George's Respiratory Questionnaire after adaptation to a different language and culture. The Spanish example. *Eur Respir J* 1996;9:1160-1166.

⁴⁵ Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br J Med* 1977; 1:1645-1648.

⁴⁶ Naunheim KS, Ferguson MK. The current status of lung reduction operations for emphysema. *Ann Thorac Surg* 1996;62:601-612

⁴⁷ Cotton DJ, Soporkar GR; Graham BL. Diffusing capacity in the clinical assessment of chronic airflow limitation. *Med Clin North Am* 1996; 80:549-569.

-
- ⁴⁸ Pawels R, Buist S, Calverley P, Jenkins C, Hurd S. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. NHLB/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop Summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1256-1276.
- ⁴⁹ Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M, et al. Clinical correlates and prognostic significance of 6 minute walk in patients with pulmonary hypertension. Comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;161:487-492.
- ⁵⁰ Hajiro T, Nishimura K, Tsukino M, Ikeda A, Koyama H, Izumi T, Comparison of discriminative properties among disease specific questionnaires for measuring health-related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1988;157:785-790.
- ⁵¹ Schols AM, Slangen J, Volovics L, et al. Weight loss is reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1791-1797
- ⁵² Celli R.B., Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, Pinto Plata V, Howard JC. The Body-Mass Index, Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity Index in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2004;350:10:1005-12
- ⁵³ Grupo de Trabajo de GesEPOC. Guía española de la EPOC (GesEPOC). Actualización 2014. *Arch Bronconeumol*. 2014;50 (Supl 1):1-16.
- ⁵⁴ Balóira A. Which is the optimal bronchodilator therapy for chronic obstructive pulmonary disease? *Expert Rev. Respir. Med.* 7(2 Suppl.) 17-24 (2013).
- ⁵⁵ Alfageme Michavila, I et al. Fármacos anticolinérgicos. *Arch Bronconeumol*. 2007; 43 Supl 4: 3-10.

⁵⁶ Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2014. Disponible en <http://www.goldcopd.org/>.

⁵⁷ Kayleigh M Kew et al. Long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue10. Art. No.: CD010177. DOI: 10.1002/14651858.

⁵⁸ C. Casanova Macario^a, I. García-Talavera Martín^b, JP. de Torres Tajés Arch Bronconeumol.2005;41 Supl 3:24-32

⁵⁹ Barberà JA,Peces-Barba G,Agustí AG,Izquierdo JL,Monso E,Montemayor T,et al. Guía clínica para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Arch Bronconeumol, 37 (2001), pp. 297-316

⁶⁰ Pawels R,Buist SA,Calverley P,Jenkins C,Hurd S. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD). Workshop summary. Am J Respir Crit Care Med, 163 (2001), pp. 1256-76

⁶¹ Celli BR,MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. Eur Respir J, 23 (2004), pp. 932-46

⁶² Marín JM,Carrizo SJ,Gascón M,Sánchez A,Gallego B,Celli BR. Inspiratory capacity, dynamic hyperinflation, breathlessness and exercise performance during the 6-minute-walk test in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med, 163 (2001), pp. 1395-9

⁶³ Fletcher CM,Elmes PC,Wood CH. The significance of respiratory symptoms and the diagnosis of chronic bronchitis in a working population. Br Med J, 1 (1959), pp. 257-66

⁶⁴ Fletcher CM. Standardised questionnaire on respiratory symptoms: a statement prepared and approved by the MRC Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis (MRC breathlessness score). *Br Med J*, 2 (1960), pp. 1665

⁶⁵ Casanova C, Cote C, De Torres JP, Aguirre-Jaime A, Marín JM, Pinto-Plata V, et al. The inspiratory lung capacity ratio predicts mortality in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med*, 171 (2005), pp. 591-7

⁶⁶ Borg GAV. Psychophysical basis of perceived exertion. *Med Sci Sport Exerc*, 14 (1982), pp. 377-81

⁶⁷ ATS Statement. Guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*, 166 (2002), pp. 111-7

⁶⁸ Mahler DA, Horowitz MB. Perception of breathlessness during exercise in patients with respiratory disease. *Med Sci Sports Exerc*, 26 (1994), pp. 1078-81

⁶⁹ Güell R, Casan P, Sangenis M, Morante F, Belda J, Guyatt GH. Quality of life in patients with chronic respiratory disease: the Spanish version of the Chronic Respiratory Questionnaire. *Eur Respir J* 1998;11(1): 55-60

⁷⁰ MeeK P, Schwartzstein R, Adams L, et al. Dyspnea. Mechanisms, assessment, and management: a consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:321-340

⁷¹ Mahler D, Weinberg F, Wells C, et al. The measurement of dyspnea. Contents, interobserver agreement, and physiologic correlates of two new clinical indexes. *Chest* 1985;6:751-758

⁷² Guyatt G, Townsens M, Berman L, et al. Quality of life in patients with chronic airflow limitation. *Br J. Dis Chest* 1987; 81:45-54)

⁷³ Guyatt G, Berman L, Townsend M, et al. A measure of quality of life for clinical trials in chronic lung diseases. *Thorax* 1987;42:773-778

⁷⁴ 104 Ferrer M, Alonso J, Prieto L, Plaza V, Monso E, Marrades E et al. Validity and reability of the St George's Respiratory Questionnaire after adaptation to a different language and culture: the Spanish example. *Eur Respir J* 1996; 9: 1160-6.

⁷⁵ Mphil MM, Barley EA, Spencer S, Jones PW. Development and validation of an improved COPD-specific version of the St. George Respiratory Questionnaire. *Chest* 2007; 132; 456-63.

⁷⁶ Sciruba FC, Rogers RM, Keenan RJ, Slivka WA, Gorcsan J, Ferson PF, et al. Improvement in pulmonary function and elastic recoil after lung-reduction surgery for diffuse emphysema. *N Engl Med* 1996;334: 1095-1099.

⁷⁷ Benditt JO, Wood DE, McCool FD, Lewis S, Albert RK, Changes in breathing and ventilatory muscle recruitment patterns induced by lung volume reduction surgery. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:279-284.

⁷⁸ Bloch KE, Zhang Y, Li J, Bigisser R, Kaplan V, Weder W, Russi EW. Effect of surgical lung volume reduction on breathing pattern in severe pulmonary emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:553-560

⁷⁹ Fessler HE, Permut S, Lung Volume reduction surgery and air flow limitation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 715-722.

⁸⁰ Martinez FJ, Montes de la Oca M, Whyte RI, Stetz J, Gay SE, Celli BR, Lung volume reduction surgery improve, dynamic hyperinflation, and respiratory muscle function. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155:1984-1990

⁸¹ Cassart M, Hamacher J, Verbant Y, Wildermuth S, Ritscher D, Russi EW, et al. Effects of lung volume reduction surgery for emphysema on diaphragma dimensions and configuration. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1771-1175.

⁸² Gelb AF, McKenna RJ, Brenner M, Fischel R, Zhamel N, Schein MJ. Serial lung function and elastic recoil 2 years after lung volume reduction surgery for emphysema. *Chest* 1998; 113: 1497-506

⁸³ Ferguson GT, Fernández E, Zamora MR, Pomeranz M, Buchholz J, Make BJ. Improved exercise performance following lung volume reduction surgery in emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1195-11203.

⁸⁴ Harms CA, Babcock SR, McClaran SR, Pegelow DF, Nickele WB, et al. *J Appl Physiol* 1997;82:1573-1583

⁸⁵ National Emphysema Treatment Trial Research Group. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema *N Engl J Med.*, 348 (2003), pp. 2059-2073

⁸⁶ National Emphysema Treatment Trial Research Group. Patients at high risk of death after lung-volume-reduction surgery. *N Engl J Med.* 2001;345: 1075–83.

⁸⁷ NaunheimKS. Lung volume reduction surgery: A vanishing operation? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;133:1412–3.

⁸⁸ Kotloff RM. Does lung transplantation confer a survival benefit? *Curr Opin Organ Transplant.* 2009;14(5):499-503.

⁸⁹ Lahzami S, Aubert JD. Lung transplantation for COPD - evidence-based? *Swiss Med Wkly.* 2009;139(1-2):4-8

⁹⁰ Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 2004;364(9435):709-21.

⁹¹ Lawrence EC. Lung transplantation for COPD: one lung, two lungs, or none? *Lancet*. 2008;371(9614):702-3.

⁹² Marulli G, Rea F. Lung transplantation for emphysema. *Transplant Proc*. 2008;40(6):2006-9.

⁹³ Groen H, van der Bij W, Koeter GH, TenVergert EM. Cost-effectiveness of lung transplantation in relation to type of end-stage pulmonary disease. *Am J Transplant*. 2004;4(7):1155-62.

⁹⁴ Thabut G, Ravaud P, Christie JD, Castier Y, Fournier M, Mal H, et al. Determinants of the survival benefit of lung transplantation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(10):1156-63.

⁹⁵ De Meester J, Smits JM, Persijn GG, Haverich A. Listing for lung transplantation: life expectancy and transplant effect, stratified by type of end-stage lung disease, the Eurotransplant experience. *J Heart Lung Transplant*. 2001;20(5):518-24

⁹⁶ Charman SC, Sharples LD, McNeil KD, Wallwork J. Assessment of survival benefit after lung transplantation by patient diagnosis. *J Heart Lung Transplant*. 2002;21(2):226-32.

⁹⁷ Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, Edwards EB, Novick RJ. Effect of diagnosis on survival benefit of lung transplantation for end-stage lung disease. *Lancet*. 1998;351(9095):24-7.

⁹⁸ Stavem K, Bjortuft O, Borgan O, Geiran O, Boe J. Lung transplantation in patients with chronic obstructive pulmonary disease in a national cohort is without obvious survival benefit. *J Heart Lung Transplant*. 2006;25(1):75-84.

- ⁹⁹ Gasparini S, Zuccatosta L et al. Bronchoscopic Treatment of Emphysema. State of the Art. *Respiration* 2012;84:250–263
- ¹⁰⁰ L. Seijo Maceiras. *Arch Bronconeumol*. 2011;47(4):167–168
- ¹⁰¹ Snell GI, Holsworth L, Borill ZL, et al: The potential for bronchoscopic lung volume reduction using bronchial prostheses: a pilot study. *Chest* 2003;124:1073–1080.
- ¹⁰² Toma TP, Hopkinson NS, Hiller J, et al: Bronchoscopic volume reduction with valve implants in patients with severe emphysema. *Lancet* 2003;361:931–933.
- ¹⁰³ Wan IYP, Toma TP, Geddes DM, et al: Bronchoscopic lung volume reduction for end-stage emphysema. Report on the first 98 patients. *Chest* 2006;129:518–526.
- ¹⁰⁴ Mitzner W: Collateral ventilation; in Crystal RG (ed): *The Lung: Scientific Foundations*. New York, Raven Press, 1991, pp 1053–1063.
- ¹⁰⁵ Morrell NW, Wignall BK, Biggs T, et al: Collateral ventilation and gas exchange in emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:635–641.
- ¹⁰⁶ Strange C, Herth FJ, Kovitz KL, et al: Design of the Endobronchial Valve for Emphysema Palliation Trial (VENT): a nonsurgical method of lung volume reduction. *BMC Pulm Med* 2007;7:10.
- ¹⁰⁷ Sciurba FC, Ernst A, Herth FJF, et al: A randomized study of endobronchial valves for advanced emphysema. *N Engl J Med* 2010; 363:1233–1244.
- ¹⁰⁸ Herth FJF, Noppen M, Valipour A, et al: Efficacy predictors of lung volume reduction with Zephyr valves in a European cohort. *Eur Respir J* 2012;39:1334–1342.

-
- ¹⁰⁹ Sciruba FC, Ernst A, Herth FJF, et al: A randomized study of endobronchial valves for advanced emphysema. *N Engl J Med* 2010; 363:1233–1244.
- ¹¹⁰ Herth FJF, Noppen M, Valipour A, et al: Efficacy predictors of lung volume reduction with Zephyr valves in a European cohort. *Eur Respir J* 2012;39:1334–1342.
- ¹¹¹ Sternman DH, Mehta AC, Wood DE, et al: A multicenter pilot study of a bronchial valve for the treatment of severe emphysema. *Respiration* 2010;79:222–233.
- ¹¹² Ninane V, Geltner C, Bezzi M, et al: Multi- centre European study for the treatment of advanced emphysema with bronchial valves. *Eur Respir J* 2012;39:1319–1325.
- ¹¹³ Eberhardt R, Gompelmann D, Schuhmann M, et al: Complete unilateral versus partial bilateral endoscopic lung volume reduction in patients with bilateral lung emphysema. *Chest* 2012, E-pub ahead of print.
- ¹¹⁴ Mantri S, Macaraeg C, Shetty S, et al: Measurement of collateral flow in the lung with a dedicated endobronchial catheter system. *J Bronchol Intervent Pulmonol* 2009;16:141–144
- ¹¹⁵ Gompelmann D, Eberhardt R, Michaud G, et al: Predicting atelectasis by assessment of collateral ventilation prior to endobronchial lung volume reduction: a feasibility study. *Respiration* 2010;80:419–425.
- ¹¹⁶ Ingenito EP, Berger RL, Henderson AC, et al: Bronchoscopic lung volume reduction using tissue engineering principles. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:771–778.
- ¹¹⁷ Pinto-Plata V, Reilly J, Rafaely Y, et al: Biologic lung volume reduction for advanced emphysema. *Chest* 2006, Meeting of the American College of Chest Physicians, Salt Lake City, October 2006.

¹¹⁸ Reilly J, Washko G, Pinto-Plata V, et al: Bio- logical lung volume reduction. A new bronchoscopic therapy for advanced emphysema, *Chest* 2007;131:1108–1113.

¹¹⁹ Crinier GJ, Pinto-Plata V, Strange C, et al: Biologic lung volume reduction in advanced upper lobe emphysema: phase 2 results. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:791–798

¹²⁰ Herth FJF, Gompelmann D, Stanzel F, et al: Treatment of advanced emphysema with emphysematous lung sealant (AeriSeal). *Respiration* 2011;82:36–45.

¹²¹ http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT_01449292.

¹²² Herth F, Eberhardt R, Ernst A: Pilot study of an improved lung volume reduction coil for the treatment of emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:A6160.

¹²³ Herth FJF, Eberhard R, Gompelmann D, et al: Bronchoscopic lung volume reduction with a dedicated coil: a clinical pilot study. *Ther Adv Respir Dis* 2010;4:225–231.

¹²⁴ Slebos DJ, Klooster K, Ernst A, et al: Bronchoscopic lung volume reduction coil treatment of patients with severe heterogeneous emphysema. *Chest* 2011, E-pub ahead of print.

¹²⁵ Miyazawa H, Noto H, Tniguchi H, et al: Bronchoscopic lung volume reduction using silicone spigots in patients with severe em- physema. XIII World Congress for Bron- chology, Barcelona, June 2004, abstract p 17.

¹²⁶ Watanabe Y, Fujii H, Morichika D, et al: Bronchial occlusion with endoscopic Wata- nabe spigots on pulmonary diseases and bronchoscopic lung volume reduction. 16th World Congress for Bronchology, Budapest, June 2010, abstract p 66.

¹²⁷ Miyazawa H, Yamamoto Y, Shinno H, et al: Bronchoscopic lung volume reduction with new silicone valve in patients with advanced emphysema and giant bulla. 16th World Congress for Bronchology, Budapest, June 2010,abstract p 68.

- ¹²⁸ Galluccio G, Lucantoni G: Bronchoscopic lung volume reduction for pulmonary emphysema: preliminary experience with a new Novatech endobronchial silicone one-way valve. *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2010;11:213–215.
- ¹²⁹ Emery MJ, Eveland RL, Eveland K, et al: *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:1282–1291.
- ¹³⁰ Emery MJ, Laurent L, Couetil DVM, et al: Lung volume reduction by bronchoscopic thermal vapor ablation. *Chest* 2007;132: 439s.
- ¹³¹ Snell G, Hopkins P, Westall G, et al: A feasibility and safety study of bronchoscopic thermal vapor ablation: a novel emphysema therapy. *Ann Thorac Surg* 2009;88:1993–1998.
- ¹³² Snell G, Herth FJF, Hopkins P, et al: Bronchoscopic thermal vapor ablation therapy in the management of heterogeneous emphysema. *ERJ* 2012;39:1326–1333.
- ¹³³ Gompelmann D, Heussel CP, Eberhardt R, et al: Efficacy of bronchoscopic thermal vapor ablation and lobar fissure completeness in patients with heterogeneous emphysema. *Respiration* 2012;83:400–406.
- ¹³⁴ Shah PL, Slebos DJ, Cordoso PFG, et al: Bronchoscopic lung-volume reduction with Exhale airways stents for emphysema (EASE trial): randomised, sham controlled, multi-centre trial. *Lancet* 2011;378:997–1005.
- ¹³⁵ <http://www.broncus.com/patients.asp>.
- ¹³⁶ García-Río F et al. Normativa SEPAR de Espirometría. *Arch Bronconeumol*. 2013; 49 (9): 388-40

¹³⁷ (Kim WD, Eidelman DH, Izquierdo JL, Ghezzi H, Saetta MP, Cosio MG. Centrilobular and panlobular emphysema in smokers. Two distinct morphological and functional entities. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1385-390.)

¹³⁸ Cetti et al. Collateral Ventilation. *Thorax* 2006;61:371-373

¹³⁹ Kohn HN. Zur Histologie des indurirenden fibrinösen Pneumonia. *Munch Med Wochenschr* 1893;40:42–5.

¹⁴⁰ Lambert MW. Accessory bronchiole-alveolar communications. *J Pathol Bacteriol* 1955;70:311–4.

¹⁴¹ Martin H. Respiratory bronchioles as the pathway for collateral ventilation. *J Appl Physiol* 1966;21:1443–7.

¹⁴² Hogg JC, Macklem PT, Thurlbeck WM. The resistance of collateral channels in excised human lungs. *J Clin Invest* 1969;48:421–31.

¹⁴³ Terry PB, Traystman RJ, Newball HH, et al. Collateral ventilation in man. *N Engl J Med* 1978;298:10–5.

¹⁴⁴ Lindskog GE, Bradshaw HH. Collateral respiration: the chemical composition and volume of the collaterally respired gases. *Am J Physiol* 1934;108:581–92.

¹⁴⁵ (Frank C. Sciurba, M.D., Armin Ernst, M.D., Felix J.F. Herth, M.D., Charlie Strange, M.D., Gerard J. Criner, M.D., Charles H. Marquette, M.D., Ph.D., Kevin L. Kovitz, M.D., M.B.A., Richard P. Chiacchierini, Ph.D., Jonathan Goldin, M.D., Ph.D., and Geoffrey McLennan, M.D., Ph.D., for the VENT Study Research Group *N Engl J Med* 2010;363:1233-44)

¹⁴⁶ Innes Y. P. Wan, Tudor P. Toma, Duncan M. Geddes, Greg Snell, Trevor Williams, Federico Venuta and Anthony P. C. Yim *Chest* 2006;129;518-526.

¹⁴⁷ Mordechai R. Kramer, MD, FCCP; Yael Refaely, MD; Nimrod Maimon, MD; Dror Rosengarten, MD; and Oren Fruchter, MD CHEST 2012; 142(5):1111–1117

¹⁴⁸ Kotecha S, Westall G, Holsworth L, et al. Long-term outcomes from bronchoscopic lung volume reduction using a (bronchial prosthesis. *Respirology* 2011; 16: 167–173.). Bronchoscopic lung volume reduction with a dedicated coil: a clinical pilo Ther Adv Respir Dis (2010) 4(4) 225-2

¹⁴⁹ Hopkinson N, Tudor T, et al. Effect of Bronchoscopic Lung Volume Reduction on Dynamic Hyperinflation and Exercise in Emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 171. 453–460, 2005

¹⁵⁰ Jan Slebos, Klooster K, et al. Bronchoscopic Lung Volume Reduction Coil Treatment of Patients With Severe Heterogeneous Emphysema. *CHEST* 2012; 142(3):574–582

¹⁵¹ Ingenito E, Wood E, Utz J. Bronchoscopic Lung Volume Reduction in Severe Emphysema. *Proc Am Thorac Soc* Vol 5. pp 454–460, 2008

¹⁵² Hartman J, Marike H, et al. Daily physical activity after bronchoscopic lung volume reduction: a pilot study. *Eur Respir J* 2012; 40: 1566–1580

¹⁵³ Troosters T, Gosselink R, Janssens W, et al. Exercise training and pulmonary rehabilitation: new insights and remaining challenges. *Eur Respir Rev* 2010; 19: 24–29)

¹⁵⁴ Langer D, Gosselink R, Pitta F, et al. Physical activity in daily life 1 year after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2009; 28: 572–578