

# REVISTA DE PATOLOGÍA RESPIRATORIA

## JUNTA DIRECTIVA DE NEUMOMADRID

### Presidente

Pilar de Lucas Ramos

### Vicepresidente-Neumólogo

M<sup>a</sup> Josefa Díaz de Atauri y Rodríguez de los Ríos

### Vicepresidente Cirujano

#### Torácico

Yatwat Pun Tam

### Secretario

José Luis Izquierdo Alonso

### Tesorero

Pilar Navío Martín

### Vocal Congresos

Myriam Calle Rubio

### Vocal Científico

Javier J. Jareño Esteban

### Vocal Grupos de Trabajo

M<sup>a</sup> Jesús Rodríguez Nieto

### Vocal Pediatría

M<sup>a</sup> Carmen Martínez Carrasco

### Vocal MIR

Felipe Villar Álvarez

### Expresidente en ejercicio

Carlos Jiménez Ruiz

### Secretaría Técnica de NEUMOMADRID

Srta. Sonsoles Hernández Ayuso

Príncipe de Vergara, 112, 28002 Madrid

secretaria@neumomadrid.org

## COMITÉ DE REDACCIÓN

### Director

Esteban Pérez Rodríguez

### Codirector

Germán Peces-Barba Romero

### Redactor Jefe

Ignacio de Granda Orive

### Secretario Comité de Redacción

Javier de Miguel Díez

### Jefe Sección Neumomadrid informa

Segismundo Solano Reina

## COMITÉ ASESOR

C.J. Álvarez Martínez

C. Almonacid Sánchez

J. Flores Segovia

B. Jara Chinarro

J. Gaudó Navarro

R. Girón Moreno

J. Gómez de Terreros Caro

M. Izquierdo Patrón

J. Jareño Esteban

A. López Viña

J.M. Rodríguez González-Moro

M.J. Rodríguez Nieto

I. Sánchez Hernández

## CONSEJO EDITORIAL

A. Agustí García Navarro

J.L. Álvarez-Sala Walther

R. Álvarez-Sala Walther

J. Ancochea Bermúdez

J.L. Bravo Bravo

L. Callol Sánchez

P. Casan Clará

P. de Lucas Ramos

M.J. Díaz de Atauri y Rodríguez de los Ríos

S. Díaz Lobato

J. Echave-Sustaeta María Tomé

J. Flandes Aldeyturriaga

J. Gallardo Carrasco

J. Gómez de Terreros Sánchez

N. González Mangado

J. Hernández Hernández

J.L. Izquierdo Alonso

C.A. Jiménez Ruiz

M.A. Juretschke Moragues

N. LLobregat Poyán

A. López Encuentra

M.J. Linares Asensio

E. Mañas Baena

P. Martín Escribano

F. Morell Brodad

N. Moreno Mata

P. Navío Martín

R. Moreno Balsalobre

L. Otero García

L. Puente Maestu

Y. Pun Tam

F. Rodríguez de Castro

A. Salcedo Posadas

A. Salvatierra Velázquez

L. Sánchez Agudo

F. Sánchez Gascón

V. Sobradillo Peña

B. Steen

A. Varela de Ugarte

H. Vereza Hernando

J.L. Viejo Bañuelos

J. Villamor León

V. Villena Garrido

J. Zapatero Gaviria

## CONSEJO EDITORIAL INTERNACIONAL

P. Barnes, London, Reino Unido

J. Deslauriers, Canadá

J. Gibson, Newcastle, Reino Unido

S. Holgate, Southampton, Reino Unido

R.W. Light, Tennessee, EE.UU.

K.O. Fagerström, Helsingborg, Suecia

P.D. Stein, Detroit, EE.UU.

R. Yusem, St Louis, EE.UU.

© NEUMOMADRID

Soporte Válido: 279-R-CM

ISSN 1576-9895

Depósito Legal M-43136-2000

Impreso en España

Reservados todos los derechos. El contenido de la presente publicación no puede reproducirse o transmitirse por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia, grabación magnética o cualquier almacenamiento de información y sistema de recuperación, sin el previo permiso escrito del editor.

### Periodicidad

6 números al año

### Suscripción anual

Profesionales: 53,86 €; Instituciones: 84,15 €; Extranjero (sin IVA): 90,75 €

### Suscripciones

NEUMOMADRID. Tel. 915 643 525. secretaria@neumomadrid.org

### Edición

ERGON. Revista de Patología Respiratoria.

C/ Arboleda, 1. 28220 Majadahonda (Madrid)

<http://www.ergon.es>



# REVISTA DE PATOLOGÍA RESPIRATORIA

VOLUMEN 8 SUPLEMENTO 2 • SEPTIEMBRE 2005

## Nº EXTRAORDINARIO MONOGRÁFICO: “AVANCES EN ASMA Y EPOC”

### SUMARIO

---

#### Editorial

Asma y EPOC, dos enfermedades distintas con elementos comunes. *P. de Lucas Ramos, J.M. Rodríguez González-Moro* 213

---

#### Artículos Originales

EPOC y asma como problemas de salud en el siglo XXI. *M.A. Ruiz Cobos, E. de Santiago Delgado, J. Ancochea Bermúdez* 215

Inflamación, asma y EPOC. Convergencias y divergencias. *P. Casan* 221

Tratamiento no farmacológico de la EPOC: de la rehabilitación al trasplante. *J. Sayas Catalán, J.M. Echave-Sustaeta María-Tomé* 226

La EPOC. Una enfermedad con manifestaciones sistémicas. *J.L. Izquierdo Alonso* 232

Asma de control difícil. ¿Siempre se trata de asma? *A. López Viña* 239

Evaluación del paciente con EPOC: más allá del FEV<sub>1</sub>. *J.M. Marín, J.E. Alonso* 244

Manejo actual del asma. Buscando el control total. *C. Melero Moreno* 249

Fisiopatología del atrapamiento aéreo en la EPOC. *G. Peces-Barba Romero* 255

Exacerbaciones en la EPOC: impacto en el curso de la enfermedad. *J.M. Rodríguez González-Moro, J. de Miguel Díez, F. Villar, P. de Lucas Ramos* 262

Tratamiento farmacológico de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. ¿Dónde nos encontramos? *P. de Lucas Ramos, S. López Martín, G. Sánchez Muñoz, J.M. Rodríguez González-Moro* 269

# REVISTA DE PATOLOGÍA RESPIRATORIA

VOLUME 8 SUPPLEMENT 2 • SEPTEMBER 2005

## EXTRAORDINARY MONOGRAPHIC ISSUE: "ADVANCES IN ASTHMA AND COPD"

### SUMMARY

---

#### Editorial

Asthma and COPD, two different diseases with common elements. *P. de Lucas Ramos, J.M. Rodríguez González-Moro* 213

---

#### Original Articles

COPD and asthma as health problems in the XXI century. *M.A. Ruiz Cobos, E. de Santiago Delgado, J. Ancochea Bermúdez* 215

Inflammation, asthma and COPD. Convergences and divergences. *P. Casan* 221

Non-pharmacological treatment of COPD: from rehabilitation to transplantation. *J. Sayas Catalán, J.M. Echave-Sustaeta María-Tomé* 226

COPD. A disease with systemic signs. *J.L. Izquierdo Alonso* 232

Difficult to control asthma: Is it always asthma? *A. López Viña* 239

Assessment of patient with COPD: beyond LVEF. *J.M. Marín, J.E. Alonso* 244

Present management of asthma. Seeking total control. *C. Melero Moreno* 249

Physiopathology of air trapping in COPD. *G. Peces-Barba Romero* 255

Exacerbations in COPD: impact on disease course. *J.M. Rodríguez González-Moro, J. de Miguel Díez, F. Villar, P. de Lucas Ramos* 262

Pharmacological treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Where are we?  
*P. de Lucas Ramos, S. López Martín, G. Sánchez Muñoz, J.M. Rodríguez González-Moro* 269

## Asma y EPOC, dos enfermedades distintas con elementos comunes

P. de Lucas Ramos, J.M. Rodríguez González-Moro

*Servicio de Neumología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid*

El asma y la EPOC constituyen dos procesos de elevada prevalencia; inciden, de forma significativa, en la calidad de vida y suponen una importante carga sanitaria, social y económica. Ambas entidades muestran, en los últimos años, una tendencia de crecimiento progresiva y se caracterizan por la presencia de una alteración inflamatoria en las vías aéreas. Sin embargo, si bien estos datos pueden ser comunes para las dos enfermedades, existen notables diferencias entre ambas relativas, tanto a su patogenia como a su manejo terapéutico.

En los últimos años, el renovado interés por el asma y la EPOC se ha visto reflejado en la aparición de numerosas guías, tanto nacionales como internacionales<sup>1-4</sup>, encaminadas a establecer las recomendaciones de tratamiento, de acuerdo con el estado del conocimiento relacionado con su etiología y a la luz de la evidencia científica disponible relativa al grado de eficacia mostrado por las diferentes armas terapéuticas disponibles.

En ambas enfermedades, el tratamiento se establece de forma escalonada, de acuerdo con la intensidad de los síntomas y con el grado de deterioro funcional, medido en el caso del asma a través de la variabilidad del flujo espiratorio máximo (FEM) o del volumen de aire expulsado en el primer segundo de una maniobra de capacidad vital forzada (FEV<sub>1</sub>) y, en el caso de la EPOC, por la disminución fija de este último parámetro. Sin embargo, las recomendaciones de tratamiento no son las mismas para ambos procesos, reflejando directamente las diferencias fundamentales existentes en el proceso inflamatorio característico de ambos y en la alteración fisiológica que el mismo condiciona.

El asma se caracteriza por la presencia en la vía aérea de un infiltrado inflamatorio en el que predominan los linfocitos CD4, eosinófilos y mastocitos. Se considera que es el linfocito CD4, concretamente el subgrupo Th2, la célula de mayor responsabilidad en la regulación de este proceso inflamatorio<sup>5</sup>. La consecuencia fisiológica es el desarrollo de una respuesta bronquial exagerada ante numerosos estímulos físicos, químicos e inmunológicos, en virtud de la cual se produce una obstrucción reversible al flujo aéreo. A esta respuesta también va a contribuir la hiperplasia del músculo bronquial y, en estadios avanzados, el remodelado de la vía aérea. En cuanto a la EPOC, el proceso inflamatorio de la vía aérea implica, sobre todo a neutrófilos y linfo-

citós CD8 y se acompaña de una destrucción irreversible del parénquima pulmonar, aunque también existe un incremento de músculo liso a nivel de la pequeña vía aérea y un aumento del tono vagal<sup>6</sup>. La consecuencia fisiológica es el desarrollo de obstrucción crónica y persistente al flujo aéreo.

La introducción de los corticoides inhalados en el tratamiento del asma ha supuesto un cambio espectacular en la evolución de la enfermedad. En el momento actual, se trata de la terapéutica de primera línea en pacientes con asma persistente leve, moderado y grave y su utilización precoz, además de conseguir el control de la enfermedad y mejorar la calidad de vida de los pacientes, ha demostrado incidir positivamente en la mortalidad ligada a la misma<sup>7</sup>. En esta enfermedad, los fármacos broncodilatadores ocupan un lugar secundario, aunque fundamental, como tratamiento sintomático ya sea de forma regular o a demanda. De esta forma, el uso combinado de ambas drogas consigue el mayor control de la enfermedad que se ve reflejado en la disminución o desaparición de la sintomatología y en la mejoría en el estado de salud o calidad de vida de los pacientes<sup>8</sup>.

En el caso de la EPOC, a pesar del carácter inflamatorio de la enfermedad, el empleo de los corticoides inhalados en su tratamiento no ha conseguido, hasta ahora, los resultados espectaculares observados en el asma, por lo que a fecha de hoy son los fármacos broncodilatadores la piedra angular para el control de la enfermedad. Sin embargo, la visión actual del proceso, como una enfermedad sistémica o con consecuencias sistémicas, está cambiando esta situación. Si bien es cierto que, a fecha de hoy, no existe evidencia para afirmar que los corticoides inhalados modifican la evolución de la enfermedad, también lo es que su uso en pacientes con enfermedad moderada o grave determina una reducción en el número de exacerbaciones y una mejoría en el estado de salud<sup>9-13</sup>. En esta línea, algunos estudios poblacionales permiten especular sobre la posibilidad de que los corticoides inhalados consigan disminuir la comorbilidad cardiovascular relacionada con la EPOC, así como la mortalidad global de los pacientes que la padecen<sup>14,15</sup>. Actualmente, se encuentran en marcha grandes estudios prospectivos que permitirán dar respuesta a estas preguntas<sup>16</sup>.

En conclusión, es mucho lo que en los últimos años se ha avanzado en el conocimiento tanto del asma como de la EPOC, pero persisten grandes interrogantes, y la primera de ellas haría referencia a las bases genéticas que determinan las respuestas inflamatorias anómalas características de estas dos entidades. Mien-

**Correspondencia:** Pilar de Lucas Ramos, Servicio de Neumología, HGU Gregorio Marañón, C/ Dr. Esquerdo 46, 28007 Madrid  
e-mail: plucasr.hugm@salud.madrid.org

tras tanto, se puede decir que, en ambos casos, el conocimiento parcial de la patofisiología y el desarrollo de nuevos fármacos y estrategias de tratamiento, está permitiendo un mejor control de la enfermedad y un mejor estado de salud de los pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention NHLBI/WHO Workshop Report. 2002. <http://www.ginasthma.com>
2. Guía española para el manejo del asma (GEMA). Grupo español para el manejo del asma. Barcelona: Ed Mayo SA, 2003.
3. Barberà JA, Peces-Barba G, Agustí AGN, Izquierdo JL, Monsó E, Montemayor T, et al. Guía clínica para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol* 2001; 37: 297-316.
4. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD. A summary of the ATS-ERS position paper. Celli BR, MacNee W and committee members. *Eur Respir J* 2004; 23: 932-46.
5. Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, Johnson M, Vignola AM. Asthma: from bronchoconstriction to airways inflammation and remodelling. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1720-45.
6. Barnes PJ, Saphiro SD, Pauwels RA. Chronic obstructive pulmonary disease. Molecular and cellular mechanism. *Eur Resp J* 2003; 22: 672-88.
7. Suissa S, Ernst P, Benayoun S, Baltzan M, Cai B. Low dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Med* 2000; 343: 332-6.
8. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJH, Pauwels RA, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved. The gaining optimal asthma control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 836-44.
9. Vestbo J, Sorensen T, Lange P, Brix A, Torre P, Viskum. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 1819-23.
10. Burge PS, Calverley PMA, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. the ISOLDE trial. *Brit Med J* 2000; 320: 1297-303.
11. The Lung Health Study research Group. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000; 343: 1902-9.
12. Calverley P, Pawela R, Vestbo J, Jones P, Pride N, Gulsvik A, et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled. *Lancet* 2003; 361: 449-56.
13. Szafransky W, Cukier A, Ramírez A, Menga G, Sansores R, Nahabedian S, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21: 74-81.
14. Huiart L, Ernst P, Ranouil X, Suissa S. Low-dose inhaled corticosteroids and the risk of acute myocardium infarction in COPD. *Eur Respir J*, 2005; 25: 634-9.
15. Soriano JB, Vestbo J, Pride NB, Kin V, Maden C, Maier WC. Survival in COPD patients after regular use of fluticasone propionate and salmeterol in general practice. *Eur Respir J* 2002; 20: 819-25.
16. The Torch Study Group. The TORCH (Towards a Revolution in COPD health) survival study protocol. *Eur Respir J* 2004; 205-10).

# EPOC y asma como problemas de salud en el siglo XXI

M.A. Ruiz Cobos, E. de Santiago Delgado, J. Ancochea Bermúdez

*Servicio de Neumología, Hospital Universitario La Princesa, Universidad Autónoma de Madrid*

La atención a los enfermos crónicos se está convirtiendo en un asunto de primer orden para los sistemas sanitarios de los países desarrollados que deben estar preparados para hacer frente a la demanda que dichos pacientes generan. El número de sujetos afectados por distintas patologías crónicas prevalentes, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y el asma, está en aumento, y la esperanza de vida de estos enfermos crece a pesar de la enfermedad, por tanto, el coste de su atención de acuerdo con los parámetros actuales es difícilmente sostenible a medio plazo<sup>1</sup>.

En los últimos años pocas enfermedades han supuesto un problema de salud pública mundial equiparable al asma bronquial y a la EPOC y existen razones para pensar que en el recién iniciado siglo el problema al que nos enfrentamos alcance unos límites insospechados<sup>2,3</sup>. Por un lado, porque no se ha logrado frenar el incremento en la prevalencia de ninguna de estas enfermedades<sup>(2,3)</sup> y, por otro porque, a pesar de los avances en el conocimiento de su etiopatogenia y la incorporación al mercado de nuevos fármacos, no se ha conseguido mejorar el control del asma ni evitar la progresión inevitable de la EPOC<sup>3,5</sup>. Parece, por tanto, que queda mucho camino por recorrer y mucho por hablar sobre asma y EPOC en este siglo.

A pesar de las conocidas limitaciones de los estudios epidemiológicos disponibles sobre asma y EPOC, fundamentalmente relacionada con la falta de estandarización de las denominaciones de estas entidades<sup>5,6</sup>; se sabe, por estos estudios, que tanto el asma como la EPOC son enfermedades con una elevada prevalencia, lo que justifica en parte el impacto que ocasionan a nivel asistencial<sup>2,3</sup>. Aclarar por qué está ocurriendo esto es un importante reto para el futuro. Si no se encuentra la respuesta a esta cuestión será muy difícil, si no imposible, diseñar estrategias preventivas.

En el caso de la EPOC, según los últimos datos disponibles publicados por la OMS, existen 600 millones de personas que padecen EPOC en el mundo<sup>2</sup>. En 1990 se estimó una prevalencia mundial de 9,3/1.000 en hombres y de 7,33/1.000 en mujeres, estimándose un crecimiento mucho mayor (más del doble) en la población femenina entre 1990 y 1997 (Tabla I)<sup>5,7</sup>. En nuestro medio, los datos más recientes de que disponemos provienen del estudio epidemiológico de la EPOC en España (IBERPOC), en el

**TABLA I.** Prevalencia mundial de la EPOC. (Adaptado de Fabbri LM, et al. Eur Respir J 2003; 22: 1-2)<sup>(7)</sup>

País	Prevalencia por 1.000 habitantes (1990) hombres/mujeres
Economías de mercado consolidado	6,98/3,79
Economías socialistas de Europa	7,35/3,45
India	4,38/3,44
China	26,2/23,7*
Otras partes de Asia e islas	2,89/1,79
África subsahariana	4,41/2,49
Latino América y Caribe	3,36/2,72
Norte de África y Oriente Medio	2,69/2,83
Todo el mundo	9,34/7,33

\*La prevalencia en China publicada en este estudio ha sido cuestionada en base a datos publicados en estudios posteriores realizados en China.

que la prevalencia de la enfermedad se sitúa en alrededor del 9,1%, calculada en la población española entre 40 y 69 años, lo que significa que cerca de 1.500.000 personas padecen EPOC<sup>8</sup>.

En lo que se refiere al asma, según los datos publicados en el Informe Mundial sobre el Asma de 2004, que recopila información de estudios epidemiológicos realizados en más de 80 países, una de cada 20 personas, el 5% de la población mundial, padece asma (casi 300 millones de personas en el mundo según los expertos que firman este informe). Pero, además, existen datos que apoyan la existencia de un incremento progresivo en la incidencia del asma en todo el mundo<sup>6,9</sup>. El Estudio Europeo de Salud Respiratoria (*European Community Respiratory Health Survey* (ECRHS), realizado entre 1991 y 1993, determinó la prevalencia de asma en adultos de 20 a 44 años de edad en 22 países de todo el mundo<sup>6</sup> y la sitúa en alrededor del 4,5% (rango 2,0–11,9). Las tasas de prevalencia de asma en España determinadas en el ECRHS fueron bajas y, al igual que lo que ocurría en el conjunto de países, se observó una gran variabilidad según las diferentes zonas geográficas evaluadas<sup>6,10</sup>.

**Correspondencia:** Julio Ancochea Bermúdez, Servicio de Neumología, Hospital Universitario La Princesa, C/ Diego de León, 62, 28006 Madrid

**TABLA II.** Costes originados por la EPOC durante un año de seguimiento, estratificado por gravedad de enfermedad. (Adaptado de Miratvilles, et al. *Chest* 2003; 123: 784-91)<sup>(18)</sup>

	<b>Todos los pacientes (n = 1,510)</b>	<b>EPOC (n = 766)</b>	<b>EPOC leve (n = 512)</b>	<b>EPOC moderada (n = 175)</b>	<b>EPOC grave (n = 79)</b>
Costes en diagnóstico (visitas y laboratorio)	290 (264)/15,4	281 (243)/15,9	242 (211)/16,2	354 (279)/17,2	371 (289)/12,6
Costes de hospitalización	821 (3,589)/43,8	730 (2,719)/41,6	611 (2,543)/41,2	795 (2,598)/38,9	1,360 (3,818)/46,8
Costes en tratamiento farmacológico	764 (678)/40,8	747 (658)/42,5	629 (588)/42,5	897 (676)/43,9	1,180 (796)/40,6
Coste total por paciente/año	1,876 (3,878)/100	1,760 (3,035)/100	1,484 (2,763)/100	2,047 (2,966)/100	2,911 (4,321)/100

El aumento de la prevalencia en la EPOC se debe principalmente al aumento del tabaquismo y al envejecimiento de la población<sup>2</sup> y, en el caso del asma, este incremento podría estar relacionado con la creciente urbanización y la adopción de un estilo de vida más occidental en las distintas comunidades de todo el mundo<sup>3</sup>, aunque es preciso constatar la existencia de una cierta estabilidad en la incidencia de asma en los países más desarrollados lo que sugiere que en estos países no seguirá aumentando la prevalencia en el futuro<sup>11</sup>.

Respecto a las tasas de mortalidad, según datos de la OMS, en 1990 la tasa de mortalidad de la EPOC era de 50 por 100.000 en hombres y 20 por 100.000 en mujeres en los países europeos. Así, aproximadamente 200.000-300.000 personas morían cada año en Europa por EPOC. En 1997 la EPOC fue la causa de muerte en 4,1% de los hombres y 2,4% de las mujeres en Europa y, en España, la EPOC constituía la 5ª causa de muerte entre los hombres y la 7ª entre las mujeres, siendo la mortalidad de 45/100.000 en varones y 5/100.000 en mujeres<sup>12,13</sup>. En un estudio reciente *The Global Burden of Disease Study* la OMS ha estimado la tasa de mortalidad de la EPOC desde 1990 a 2020 y ha calculado que esta enfermedad ocasionará 6 millones de muertes en el año 2020, pasando de ser la sexta a ocupar el tercer lugar en el *ranking* de causas de muerte en el mundo. En conjunto, este incremento de la mortalidad en la EPOC probablemente se debe tanto al aumento de la proporción de mujeres que fuman como al incremento en la edad de la población general<sup>2,14</sup>.

Por lo que respecta al asma, los datos de mortalidad son también preocupantes. Según el informe de la OMS del año 2000, en la actualidad se producen 180.000 muertes anuales por asma en todo el mundo. En la misma línea en el informe publicado por la GINA en 2004 se dice que 1 de cada 250 muertes en el mundo se deben al asma<sup>3</sup>. En España la tasa estandarizada de mortalidad para todas las edades ha disminuido de 37,8 muertes por millón en hombres a 10,1 y en mujeres de 19,5 a 13,8, pero esta disminución no se ha observado al analizar la población infantil<sup>10</sup>.

Pero la importancia de estas enfermedades no finaliza en su elevada prevalencia y mortalidad, sino que es preciso tener en cuenta la morbi-mortalidad asociada, las repercusiones laborales, el grave deterioro de la calidad de vida de estos enfermos, el gran consumo de recursos sanitarios y el alto coste económico que supone a la sociedad.

Tanto el asma como la EPOC son enfermedades crónicas, de carácter progresivo y que cursan con múltiples reagudizaciones, lo que las sitúa entre las causas más frecuentes de consulta al mé-

dico de atención primaria, al internista, al neumólogo y a los servicios de urgencias de centros de salud y hospitales.

La EPOC provoca en EE.UU. 15 millones de consultas médicas al año y produce una pérdida de 150 millones de horas de trabajo al año<sup>2</sup>. Según datos del *The Global Burden of Disease Study* la EPOC será en el año 2020 la quinta causa de discapacidad (pérdidas de años de vida ajustados por invalidez)<sup>2</sup>.

Se sabe que el coste económico directo total de la atención médica relacionada con la EPOC es de aproximadamente 15.000 millones de dólares anuales<sup>2</sup> y que, según las estimaciones para el futuro desde 1990 a 2020, la EPOC pasará de ocupar el puesto 12º al 5º dentro de las enfermedades de mayor coste para la sociedad<sup>14</sup>.

En España, según datos del IBERPOC, la EPOC origina el 35% de las consultas al especialista en neumología y supone alrededor de 39.000 hospitalizaciones al año<sup>15</sup>. El coste de la EPOC en España era en 1994, aproximadamente un 2% del presupuesto de Sanidad y un 0,25% del PIB. El coste en España se reparte en un 65% como gastos indirectos y un 35% los directos<sup>16</sup>. Un estudio realizado en nuestro país en la población atendida por médicos generalistas muestra que el coste total medio de un paciente con EPOC durante el periodo de estudio 1999-2000 fue de 1.712,05 euros<sup>17</sup>. Los resultados publicados por otro grupo español en 2003 muestran costes muy similares pero, además, encuentran que el coste se relaciona con la gravedad de la enfermedad<sup>18</sup> (Tabla II). El gasto sanitario medio calculado para un sujeto con EPOC desde el momento en que se le diagnostica la enfermedad, alrededor de los 50 años, hasta el final de su vida, asciende a unos 30.050 euros<sup>19</sup>.

En cuanto al asma, en EE.UU. se estima que consume entre el 1 y el 2% del total de recursos destinados a la salud pública<sup>20</sup> y se considera que un 50% del total de los costes originados por la enfermedad se debe a costes directos, como compra de fármacos, salarios del personal médico, visitas a servicios de urgencias e ingresos hospitalarios, y el otro 50%, a costes indirectos (recursos perdidos), que incluyen los gastos por baja, incapacidad laboral, jubilación anticipada y muerte prematura<sup>21</sup>. Cabe destacar que la carga económica que supone, tanto en términos de costes médicos directos como indirectos, aumenta exponencialmente cuando la enfermedad no está debidamente controlada, ya que la falta de control supone un incremento en las hospitalizaciones, en el número de días de absentismo laboral y escolar, en el número de bajas laborales e incapacidades, adelanto de jubilaciones y, lo que es peor, en las muertes prematuras. Parece que hasta un 70% del coste total de la enfermedad

está ocasionado, por su mal control, la totalidad de los costes indirectos y una parte de los directos<sup>22</sup>.

De lo expuesto anteriormente podemos deducir que la creciente prevalencia y la elevada morbi-mortalidad asociada a estas enfermedades de curso crónico y progresivo contribuyen en gran medida a la magnitud que el problema está alcanzando a nivel mundial. Pero, además, debemos ser conscientes de que, en el caso de la EPOC, pese a que en la última década el aumento de los costes sanitarios ha despertado un interés creciente por la enfermedad y ha impulsado las investigaciones sobre los mecanismos celulares y moleculares y las nuevas terapias basadas en estos mecanismos, aún no se dispone de fármacos que reduzcan la progresión inevitable de la enfermedad. Esto hecho junto a que, al menos en los países de medios y bajos ingresos, la proporción de fumadores aumenta de forma alarmante, nos sugiere que la situación no va a cambiar en los próximos años<sup>5</sup>. En EE.UU., 47,2 millones de personas fuman (28% varones y 23% de mujeres). La OMS estima 1,1 billones de fumadores en el mundo, aumentando a 1,6 billones en el 2025<sup>2</sup>.

En el caso del asma nos enfrentamos además al problema del control. En los últimos años, se han establecido directrices nacionales e internacionales incluidas, la desarrollada por la GINA<sup>3</sup> con el fin de mejorar la calidad de la atención sanitaria que se presta a los pacientes asmáticos y de reducir la carga que soporta la sanidad pública a causa de esta enfermedad y, la que en España ha liderado la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) o Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA)<sup>23</sup>. En ambas directrices se especifica que es posible controlar eficazmente el asma durante largos períodos, si se elige el tratamiento idóneo, se tratan las crisis, se estudian las causas que las desencadenan, se enseña a los pacientes a hacer frente a su enfermedad y se supervisa y modifica la atención sanitaria que se proporciona<sup>3</sup>. Pero, a pesar del consenso teórico que existe en el manejo del asma, diversos estudios han mostrado cómo el seguimiento de las recomendaciones publicadas en las guías para el tratamiento del asma no siempre es el esperado y que el cumplimiento de los objetivos fijados para el control del asma es bajo<sup>4,6,24</sup>.

### **¿CÓMO REDUCIR LA CIFRA DE PREVALENCIA, MORTALIDAD Y MORBILIDAD?**

Ante esta perspectiva el primer reto del profesional para el nuevo siglo sería intentar reducir la prevalencia teniendo en cuenta las tendencias mencionadas y la fórmula más fácil para la prevención primaria de estas enfermedades sería, al menos en el caso de la EPOC, modificar el hábito tabáquico de la población.

Se sabe que el abandono del tabaquismo es la intervención más eficaz y coste-efectiva de que se dispone para reducir el riesgo, tanto de desarrollar EPOC como de frenar su progresión y que la intervención breve en la dependencia del tabaco es efectiva<sup>5</sup>. Pero, además, en la actualidad se dispone de varios fármacos eficaces para la dependencia al tabaco, por lo que en todas las recomendaciones y guías se menciona la utilidad de estas terapias y se aconseja que sea ofertada a todos los fumadores en cada visita a su centro sanitario<sup>5,16</sup>. Sin embargo, a pesar de la puesta en práctica de estas recomendaciones, se ha visto que sólo una cuarta parte de las personas que participan voluntariamente en los programas para dejar de fumar consiguen dejar el hábito tabáquico durante un tiempo prolongado<sup>25</sup>. Por tanto, uno de los objetivos prioritarios de las futuras investigaciones debería ser la búsqueda de intervenciones rentables para reducir el consumo de tabaco en

la población general, así como la valoración de los métodos más eficaces para abandonar el tabaco.

Parece lógico pensar que diagnosticando el tabaquismo y realizando intervenciones precoces sobre el fumador, aunque no presente EPOC, se conseguirían tasas de abstinencia mayor, que además, podrían tener un impacto importante sobre la población general. Para llevar a cabo este cometido es imprescindible la participación conjunta de las políticas sanitarias en curso y de los profesionales sanitarios de cualquier nivel asistencial implicados en la cesación del tabaquismo.

Por otro lado, alrededor del 15% de los casos de EPOC no son atribuibles al tabaquismo<sup>5</sup>, por lo que se piensa que existen otros factores de riesgo implicados en la etiopatogenia de la enfermedad que deben ser considerados en el intento de reducir la prevalencia o en la prevención de la EPOC. La reducción de la exposición personal a contaminantes ocupacionales (polvos, agentes químicos) y a contaminantes del aire interior y exterior sería otro de los objetivos clave para prevenir el inicio y la progresión de la enfermedad. No obstante, hasta ahora no se ha podido demostrar que eliminando estos factores de riesgo se modifique la epidemiología de la enfermedad<sup>5</sup>. Por tanto, otro de los retos del futuro debería ser la investigación del impacto y la reducción del riesgo de contaminación ambiental, de la urbanización y de las infecciones recurrentes de la infancia, aunque es evidente que el abordaje de este problema también exige el esfuerzo conjunto de instituciones públicas, profesionales sanitarios y de los propios pacientes.

Respecto a cómo prevenir el asma, se sabe que esta enfermedad tiene una base genética y una base alérgica y, a su vez, la atopia o predisposición a desarrollar enfermedades alérgicas también es de base genética. Diversos estudios apoyan el origen poligénico y la influencia genética de la madre en la predisposición atópica y asmática, sin embargo, la enfermedad no se presenta con un fenotipo único y bien definido, por lo que será difícil esclarecer las bases genéticas del asma<sup>26</sup>. Además, el rápido incremento de la prevalencia del asma en los países industrializados y la gran variabilidad geográfica refuerza la idea de que la prevalencia puede estar relacionada con el modo de vida y la exposición ambiental; en este sentido, para prevenir el asma debe actuarse contra una serie de barreras inespecíficas que incluyen la pobreza, la falta de educación y de infraestructura sanitaria en determinadas zonas del mundo que inciden en gran medida en el impacto global del asma. El último informe de la GINA indica que existen muchos países en los que los asmáticos no tienen acceso a la medicación adecuada por pobreza, falta de educación y falta de infraestructuras<sup>3</sup>. Junto a estos factores de pobreza, se alinean factores ambientales como la exposición a contaminantes atmosféricos, la exposición a alérgenos, el tabaquismo, las infecciones en la infancia y exposición laboral (Tabla III)<sup>27,28</sup>. Desde este punto de vista sería fundamental la instauración de medidas generales de reducción de contaminación ambiental además de las individuales encaminadas a evitar la exposición a alérgenos específicos o a fármacos desencadenantes a nivel individual<sup>23</sup>.

En cuanto a la relación entre las infecciones del aparato respiratorio y el desarrollo y evolución del asma, sabemos que ésta es compleja. Hasta el momento ha podido demostrarse, al menos por dos vías diferentes. En primer lugar, una asociación epidemiológica entre las infecciones y el asma; de este modo, algunas infecciones víricas durante la lactancia (bronquiolitis por VRS) podrían influir en la adquisición de un fenotipo asmático, modi-

**TABLA III.** Factores relacionados con la etiología del asma

<b>Factores predisponentes</b>
Linfocitos T <sub>H1</sub> /T <sub>H2</sub>
Atopia
Sexo
<b>Factores causales</b>
Alergenos
AAS
Ocupacionales
<b>Factores contribuyentes</b>
Infecciones respiratorias
Bajo peso al nacer
Dieta
Tabaquismo activo y pasivo
Contaminación
<b>Factores desencadenantes</b>
Alergenos
Infecciones respiratorias
Ejercicio
Meteorológicos-ambientales
Varios

ficando el patrón de respuesta de los linfocitos T, que pasan de expresar una respuesta TH1 (patrón de respuesta frente a infecciones) a manifestar un patrón de respuesta TH2 (patrón de respuesta asmático). Paradójicamente, otros estudios avalan una relación inversa entre las infecciones propias de la primera infancia y la aparición de asma (hipótesis de la higiene). Según esta teoría, diferentes marcadores de contacto con agentes infecciosos (número de hermanos, asistencia a guarderías o exposición precoz a otros niños en etapas tempranas de la vida, exposición a mascotas o animales de granja, o una mayor tasa de infecciones en la primera infancia) se han relacionado con una menor prevalencia de alergia y asma persistente<sup>29,30</sup>. Parece lógico pensar, si aceptamos la hipótesis de la higiene, que pueda existir una “ventana de oportunidad” (probablemente durante el embarazo y primeras semanas de vida) durante la cual ciertas infecciones y exposiciones precoces “modularían” un sistema inmunológico todavía inmaduro para que responda según el modelo TH1 (antiinfeccioso) y no según el modelo TH2 (proalérgico-asmático)<sup>29,30</sup>.

Otro determinante fundamental para cambiar la epidemiología de estas enfermedades sería poder diagnosticarlas de forma precoz y, el reto de los profesionales dedicados a ello, conseguirlo. Se sabe que no todos los fumadores desarrollan EPOC y que anticipar el diagnóstico de la enfermedad disminuye las reanudaciones y, por tanto, disminuye la mortalidad y mejora la calidad de vida<sup>5</sup>. Tanto los estudios realizados en asma como en EPOC han puesto de manifiesto un importante infradiagnóstico<sup>4,8</sup>. En este sentido, existen dos vías de intervención, facilitar los métodos que permitan anticipar el diagnóstico e identificar a los fumadores susceptibles de padecer EPOC y a los sujetos susceptibles de padecer asma, estudiando los mecanismos moleculares y celulares implicados en su etiopatogenia. En segundo lugar, deben desarrollarse programas educativos y promover sistemas de atención compartida de eficacia demostrada en las enfermedades

crónicas<sup>5,23</sup>. Por ejemplo se sabe que el uso de la espirometría como método de detección de la EPOC aún no está demasiado extendido entre los médicos a pesar de que es un método barato y una evaluación sensible<sup>5</sup>. Respecto a la utilización de esta prueba como argumento para aumentar el efecto de intervención sobre el tabaquismo, no se dispone de datos concluyentes por lo que este aspecto quedaría pendiente su investigación<sup>5</sup>, pero está claro que uno de las mayores utilidades de esta técnica es el diagnóstico precoz. Conseguir que la administración pública reconozca las ventajas de instaurar este sencillo método diagnóstico en el primer nivel asistencial es otra forma de cambiar el futuro de estas enfermedades.

### ¿CÓMO CAMBIAR EL CURSO DE LA ENFERMEDAD?

En la EPOC, la única intervención terapéutica que ha demostrado cambiar el curso de la enfermedad es el abandono del consumo de tabaco, aunque también se ha demostrado que la oxigenoterapia a largo plazo mejora la supervivencia en pacientes con EPOC avanzada e hipoxemia<sup>5</sup>. El resto de terapias disponibles en la actualidad, aunque han demostrado su eficacia sobre los síntomas, función pulmonar, frecuencia de exacerbaciones y calidad de vida, no han demostrado su eficacia sobre la progresión de la enfermedad. Por tanto, es necesaria la investigación de nuevos enfoques terapéuticos y el desarrollo de fármacos selectivos que actúen sobre las principales dianas terapéuticas y, para ello, es preciso que se conozca la caracterización detallada del proceso inflamatorio en cada fase de la enfermedad. Algunos grupos han hecho una serie de propuestas sobre las diferentes líneas de investigación en nuevas terapias para la EPOC basadas en los diferentes mecanismos patogénicos: una línea estaría dirigida hacia el descubrimiento de sustancias que pudieran inhibir o disminuir la expresión de las metaloproteinasas, sustancias específicas liberadas por las células inflamatorias y que pueden desempeñar un papel clave en la etiopatogenia de la EPOC. Contrarrestar los efectos de la degradación de las fibras elásticas mediante el aumento de la síntesis, la velocidad de ensamblaje o las estabilidad de las fibras en el pulmón; prevenir el daño en la matriz causado por los productos inflamatorios celulares e inhibir el reclutamiento de células inflamatorias en el pulmón; la potenciación de la capacidad antioxidativa del pulmón; inhibir farmacológicamente la apoptosis de las células alveolares en un intento de prevenir la pérdida de alvéolos o estimular mediante la administración de determinadas sustancias la alveolarización; y, por último, disminuir la producción de secreciones mediante la regularización de las células globulares y la mucosa glandular, serían otras opciones terapéuticas. Estos enfoques terapéuticos se están investigando en la actualidad, aunque queda mucho por descubrir en la etiopatogenia de la EPOC y por tanto, en un futuro, podrán surgir nuevos enfoques y dianas terapéuticas que permitan desarrollar fármacos con capacidad de prevenir o tratar la enfermedad<sup>(31)</sup>. Posiblemente el tratamiento futuro de la enfermedad incluirá diferentes fármacos que actúen en diferentes dianas dada la complejidad de esta enfermedad<sup>5,31</sup>.

Respecto al tratamiento farmacológico actual del asma, se han demostrado su efectividad y sus escasos efectos secundarios<sup>23</sup>, pero es preciso tener en cuenta que existen dos limitaciones fundamentales, por un lado estamos tratando síntomas y mejorando la obstrucción pero no estamos tratando la causa de la enfermedad; y por otro que, a pesar de las medidas terapéuticas disponi-

**TABLA IV.** Nuevas terapias farmacológicas para el asma**Objetivos de las nuevas opciones terapéuticas para el asma**

Prevención de la activación celular T
Tratamiento inmunomodulador de las respuestas Th2 (prevención o reversión de la expresión Th2)
Inmunoterapia
Inhibidores de citocinas Th2
Fármacos que promueven las citocinas Th1
Inhibición de los mediadores
Citocinas con propiedades antialérgicas/antiinflamatorias
Inhibidores de la migración y activación de eosinófilos
Anti-IgE
Nuevos glucocorticoides
Otros

bles, estudios recientes han demostrado que existen una serie de barreras que impiden alcanzar los objetivos marcados por las guías sobre el control de la enfermedad<sup>4,10,24</sup>. Estas razones, junto al alarmante aumento de la prevalencia<sup>3</sup> y las repercusiones socioeconómicas que se derivan de ello<sup>21,22</sup>, justifican el desarrollo de la investigación en este área y la búsqueda de nuevas terapias que permitan, en la medida de lo posible, prevenir y curar la enfermedad y simplificar el tratamiento para mejorar el cumplimiento, con los mínimos efectos secundarios. Conforme se ha ido avanzando en el conocimiento fisiopatológico de la enfermedad, ha ido cambiando la visión clínico-patológica de la misma por una más actual basada en su mecanismo patogénico, por tanto, el enfoque terapéutico en la actualidad está dirigido a la modulación de los mecanismos inmunológicos e inflamatorios implicados en las alteraciones funcionales y clínicas de la enfermedad<sup>32</sup>. El avance en los conocimientos sobre el papel de las citoquinas en el balance entre Th1 y Th2 ha aumentado las posibilidades de intervenir en diferentes puntos de la cascada inflamatoria (Tabla IV), sin embargo, muchas de estas terapias han sido investigadas, únicamente en animales de experimentación, y su aplicabilidad en humanos aún no está aclarada<sup>32</sup>.

Respecto a las barreras que impiden lograr el control adecuado del asma, se piensa que el origen de esta situación es multifactorial. Se ha puesto de manifiesto que un elevado porcentaje de médicos no siguen las recomendaciones establecidas en las guías para lograr el control del asma, siendo además estas intervenciones muy variables entre los diferentes países, pero lo más preocupante es que estudios recientes han mostrado que los pacientes, a pesar de presentar síntomas moderados o intensos de asma, no utilizan adecuadamente la medicación lo cual indica que, no sólo los médicos no siguen fielmente las directrices sobre el tratamiento del asma, sino que el cumplimiento terapéutico es bajo<sup>4,10,24</sup>. Por otro lado, a pesar de que estudios recientes han mostrado que con el tratamiento adecuado es posible conseguir los objetivos propuestos por las guías<sup>3,33</sup> se piensa que tanto pacientes como médicos son poco exigentes a la hora de establecer hasta dónde deben cumplirse estos objetivos y consideran que determinados síntomas son parte de la enfermedad<sup>10,24</sup>. Cerca del 70% de los médicos piensan que sus pacientes aceptan los síntomas de la en-

fermedad como normales, sólo la tercera parte refieren los síntomas espontáneamente<sup>34</sup>.

Otro de los grandes problemas que debe ser resuelto en el futuro es la adecuación de las herramientas de medida que estamos utilizando para el control evolutivo de la enfermedad. En el caso de la EPOC, para conocer el diagnóstico, la evolución y la respuesta al tratamiento, se ha utilizado desde hace tiempo un "modelo funcional", basado en la demostración de limitación crónica al flujo aéreo mediante la determinación del FEV<sub>1</sub> y, hasta ahora, éste ha sido el mejor parámetro para medir la progresión de la enfermedad. Sin embargo en la actualidad ya se está trabajando con otros modelos como el "modelo biosicosocial" que utiliza escalas que incluyen entre otros parámetros la calidad de vida o la tolerancia al ejercicio, medidas que reflejan mejor el estado clínico del paciente y permite detectar respuestas positivas al tratamiento<sup>5</sup>. Por tanto, otro de los retos pendiente sería la investigación de nuevos métodos de evaluación que puedan ser empleados en la práctica clínica para el control evolutivo de la EPOC.

También está en discusión si los instrumentos que habitualmente utilizamos para medir el control del asma son los adecuados. Hasta hace unos años, se han estado utilizando cuestionarios de tipo cualitativo, que van del todo a la nada. Los nuevos métodos de valoración incluyen puntuación de cada parámetro del control del asma por separado, comparando los efectos del tratamiento en cada parámetro específico<sup>35</sup>. Sin embargo, es preciso seguir trabajando en esta línea y desarrollar nuevas herramientas de medida de control.

En resumen, debemos ser conscientes de la carga que suponen estas dos enfermedades al sistema sanitario actual, que esta carga amenaza con incrementarse y que para encontrar soluciones se precisa la estrecha colaboración entre los diferentes sistemas públicos de salud, los profesionales sanitarios y, por supuesto, del propio paciente.

En cualquier caso, se deberá analizar si la rentabilidad de las intervenciones encaminadas a prevenir la enfermedad, disminuir las reagudizaciones, los ingresos, las bajas laborales y finalmente la mortalidad. Modificar la cadena actual de acontecimientos será el reto del profesional que se dedique al manejo de pacientes con estas enfermedades y de los gobiernos en curso. El informe mundial publicado por GINA<sup>3</sup> hace referencia al éxito obtenido con los programas de los sistemas sanitarios y las campañas educativas en varios países donde se ha conseguido reducir la tasa de mortalidad por asma y la carga que supone la enfermedad. Las guías adaptadas según la localidad de la iniciativa mundial para el asma demuestran que los programas gestión de asma se pueden modificar para adaptarse a la localidad y al nivel de recursos disponible<sup>3</sup>.

El establecimiento de redes de investigación clínica multicéntrica para llevar a cabo ensayos clínicos controlados, evaluación de los tratamientos disponibles, recogida de datos epidemiológicos, evaluación y puesta en marcha de programas y campañas educativas, sería otra de las iniciativas recomendadas por los expertos para conseguir los objetivos marcados<sup>31</sup>.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Ministerio de Sanidad y Consumo. Plan de Salud 1995. Centro publicaciones. Secretaría General Técnica. Madrid: Ministerio Sanidad y Consumo, 1995.
2. European Lung White Book. European Respiratory Society and European Lung Foundation, The first Comprehensive Survey on Respiratory Health in Europe, 2003.

3. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. NHLBI/WHO Workshop Report, 2002. <http://www.ginasthma.com>.
4. Rabe KF, Vermeire PA, Soriano JB, Maier WC. Clinical management of asthma in 1999: the asthma insights and reality in Europe (AIRE) study. *Eur Respir J* 2000; 16: 802-7.
5. Pauwels RA, Butist AS, Calverley PMA, Jenkins SR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for the chronic obstructive lung disease (GOLD) workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1256-76.
6. Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Eur Respir J* 1996; 9(4): 687-95.
7. Fabbri LM, Hurd SS. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD: 2003 update. *Eur Respir J* 2003; 22(1): 1-2.
8. Sobradillo V, Miravittles M, Gabriel R, Jiménez-Ruiz CA, Villasante C, et al. Geographical variations in prevalence underdiagnosis of COPD. Results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest* 2000; 118: 981-9.
9. Heinrich J, Richter K, Frye C, Meyer I, Wolke G, Wjst M, et al. European Community Respiratory Health Survey in Adults (ECRHS). *Pneumologie* 2002; 56: 297-303.
10. Martínez-Moratalla J, Almar E, Sunyer J, Ramos J, Pereira A, Payo F, et al. European Asthma Study. Identifying and treating young adults with epidemiological criteria for asthma in five areas of Spain. Spanish Group of the European Asthma Study. *Arch Bronconeumol* 1999; 35: 223-8.
11. Akinbami LJ, Schoendorf KC. Trends in childhood asthma: prevalence, health care utilization, and mortality. *Pediatrics* 2002; 110 (2 Pt 1): 315-22.
12. The European Community Health Survey Steering Committee. The European Community health Survey II. *European Respiratory Journal* 2002; 20: 1071-9.
13. Hurd S. The impact of COPD on lung health worldwide: epidemiology and incidence. *Chest* 2000; 117(2 Supl): 1S-4S.
14. Lopez AD, Murray CC. The global burden of disease, 1990-2020. *Nat Med* 1998; 4: 1241-3.
15. Miravittles M, Sobradillo V, Villasante C, Gabriel R, Masa JF, Jiménez CA. Epidemiological study of chronic obstructive pulmonary disease in Spain (IBERPOC): recruitment and field work. *Arch Bronconeumol* 1999; 35: 152-8.
16. Barbera JA, Peces-Barba G, Agustí AG, Izquierdo JL, Monso E, Montemayor T, et al. Guía Clínica para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (Normativa SEPAR). *Arch Bronconeumol* 2001; 37: 297-316.
17. García Ruiz AJ, Leiva Fernández F, Martos Crespo F, Montesinos AC, Prados Torres D, Sánchez de la Cuesta F. Utilización de recursos y costes directos sanitarios de la EPOC en atención primaria de salud (estudio EPOC\_AP). *Rev Esp Econ Salud* 2003; 2: 176-81.
18. Miravittles M, Murio C, Guerrero T, Gisbert R. Costs of Chronic Bronchitis and COPD\* A 1-Year Follow-up Study. *Chest* 2003; 123: 784-91.
19. Figueras M. Estimación del impacto de las prácticas asistenciales no recomendadas en el abordaje de la EPOC. SOIKOS, S.L. Barcelona, 1999.
20. Weiss KB, Gergen PJ, Hodgson TA. An economic evaluation of asthma in United States: *N Engl J Med* 1992; 326: 862-6.
21. Thompson S. On the social cost of asthma. *Eur J Resp Dis* 1984; 65: 185-91.
22. Blainey D, Lomas D, Beale A, Partridge M. The cost of acute asthma: how much is preventable? *Health Trends* 1991; 22: 151-3.
23. Plaza V, Álvarez FJ, Casán P, Cobos N, López Viña A, Llangier MA, et al. Guía española para el manejo del asma. *Arch Bronconeumol* 2003; 39 (Supl 5): 1-42.
24. Soriano JB, Rabe KF, Vermeire PA. Predictors of poor asthma control in European adults. *J Asthma* 2003; 40: 803-13.
25. Karnath B. Smoking cessation. *Am J Med* 2002; 12: 339-405.
26. Daniels SE, Bhattachanrya S, James A. A genome-wide search for quantitative trait loci underlying asthma. *Nature* 1996; 383: 247-50.
27. Sears MR, Holdaway MD, Flannery EM, Herbison GP, Silva PA. Parenteral and neonatal risk factors for atopy, airway hyperresponsiveness, and asthma. *Arch Dis Child* 1996; 75: 392-8.
28. Couriel JM. Passive smoking and the health of children. *Thorax* 1994; 49: 731-4.
29. Lemanske RF. ¿Es el asma una enfermedad infecciosa? *Chest* 2003; 123: S385-S390.
30. Strachan DP. Hay fever, hygiene and household size. *Br Med J* 1989; 299: 1259-60.
31. Croxton TL, Weinmann GG, Senior RM, Wise RA, Crapo JD, Buist AS. Clinical research in chronic obstructive pulmonary disease: needs and opportunities. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 15; 167: 1142-9.
32. Cisneros C, Ruiz Cobos MA, Ancochea J. Avances en el tratamiento del asma. *Rev Patol Respir* 2004; 7:131-7.
33. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJ, Pauwels RA, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 170: 836-44.
34. Bellamy D, Harris T. Poor perceptions of asthma control: results of the international control of asthma symptoms (ICAS) GP survey. P624, European Respiratory Society Annual Congress, Glasgow 2004.
35. Bousquet J. Global initiative for asthma and its objectives. *Clin Exp Allergy* 2000; 30 (Suppl 1): 2-5.

# Inflamación, asma y EPOC. Convergencias y divergencias

P. Casan

*Unitat de Funció Pulmonar, Departament de Pneumologia, Hospital de la Santa Creu i de Sant Pau, Facultat de Medicina UAB, Barcelona*

## INTRODUCCIÓN

La inflamación es un mecanismo de defensa del organismo frente a diferentes tipos de agresión externa o interna. La respuesta inflamatoria pretende devolver al organismo a su equilibrio e integridad previas, utilizando para ello diferentes formas de adaptación. En primer lugar se produce la neutralización del agente productor, ya sea un agente tóxico, un microorganismo o un antígeno. En segundo lugar se intenta la reparación del daño producido y, finalmente, se procede a eliminar los residuos tisulares o celulares necróticos. Estos procesos son secuenciales pero, simultáneamente, se dan también en paralelo. Es decir no necesariamente debe haber finalizado el primer paso para que se inicien los siguientes y, pueden coincidir todos en el tiempo. La inflamación constituye una de las diversas formas de diálogo defensivo que posee el organismo para mantener su supervivencia<sup>1</sup>.

Los procesos de inflamación propiamente dicha y de reparación del daño pueden resultar beneficiosos o perjudiciales para el organismo vivo. De la misma forma que S. Freud estableció la teoría de los “mecanismos de defensa del yo” y destacó la posibilidad de daño psicológico a partir del uso de estos mecanismos de defensa, la respuesta inflamatoria defensiva y, más concretamente, la reacción reparadora, pueden resultar altamente perjudiciales para la integridad del órgano o sistema agredido.

El asma y la EPOC son procesos inflamatorios crónicos de las vías aéreas. Las más recientes definiciones de estas enfermedades<sup>2,3</sup> han trasladado el concepto de “obstrucción bronquial” a un segundo plano y colocan el término “inflamación” como primer protagonista de lo que acontece en los bronquios. El proceso inflamatorio está definido como “crónico”, aunque las agudizaciones inflamatorias (definidas clínicamente como exacerbaciones de la enfermedad) ocupan un lugar predominante en la evolución del proceso, entre las variables principales elegidas en los ensayos clínicos y en la utilización de recursos sanitarios<sup>4</sup>.

Asma y EPOC ocupan un lugar destacado entre las preocupaciones de las sociedades neumológicas nacionales e internacionales. En el reciente “Libro Blanco de la Neumología en Europa”<sup>5</sup>, se expone el lugar prioritario que ocupan estas dos enfermedades entre la patología respiratoria en todos los países de Europa. El coste económico y social de estas dos enfermedades

representa más del 80% de todas las enfermedades respiratorias y es de destacar la enorme participación que supone en el coste la pérdida de actividad laboral atribuible a estos dos procesos<sup>5</sup>.

Tal como se mencionaba, asma y EPOC “convergen” en el concepto de inflamación. Pero, como ocurre con la mayoría de términos lingüísticos, en el mismo punto donde se reúnen comienza su separación y podríamos decir que se inicia su “divergencia”. Aquello que sirve para cobijarlos bajo el mismo techo permite luego separarlos en paraguas distintos. Nada más diferente que el tipo de inflamación que observamos en el asma que la que puede apreciarse en la EPOC. Y todo ello conlleva implicaciones clínicas, terapéuticas y pronósticas absolutamente diferentes.

## INFLAMACIÓN “TÍPICA” EN EL ASMA

El proceso inflamatorio en el asma tiene unas características más o menos generales, conocidas de antiguo pero sólo conceptualizadas y establecidas secuencialmente en los últimos años<sup>6</sup>. A partir de la entrada de sustancias que actúan como antígenos y de su reconocimiento extraño por un proceso de sensibilización previo (que ahora no analizaremos) se inicia la reacción inflamatoria de tipos humoral y celular característica. Las células dendríticas que se hallan en primera línea de defensa en las vías aéreas actúan como presentadoras de antígenos a los linfocitos Th-2. Este tipo de linfocitos, previamente sensibilizados y con memoria antigénica, es capaz de sintetizar mediadores químicos del tipo de las interleucinas 4, 5 y 13 (IL-4, IL-5 e IL-13)<sup>7</sup>, que actúan sobre los linfocitos maduros del tipo “B”, para, a su vez, sintetizar moléculas del tipo de las inmunoglobulinas “E” (IgE). Estas moléculas se unen a los propios antígenos y, conjuntamente, a los receptores de alta afinidad de las células de segunda línea de defensa, los mastocitos de las vías aéreas. Una vez depositados sobre la membrana, la célula libera sus gránulos enzimáticos y proteicos (histamina, serotonina, kinasas, etc.), que actuarán sobre los propios antígenos y sobre el endotelio vascular y el propio epitelio bronquial, produciendo reacciones de exudación y broncoconstricción defensivas. La participación de los mastocitos no termina en esta reacción defensiva que se desarrolla en la luz bronquial, sino que se observan respuestas tardías de infiltración mastocítica en las células musculares, que contribuirán al posterior remodelado de la vía aérea<sup>8</sup>. El metabolismo activo en la membrana de estas células produce una gran liberación de leucotrienos, sustancias

**Correspondencia:** Dr. Pere Casan, Unitat de Funció Pulmonar, Departament de Pneumologia, Hospital de la Santa Creu i de Sant Pau, Facultat de Medicina UAB, Barcelona, e-mail: pccasan@hsp.santpau.es

proinflamatorias muy activas que se responsabilizan conjuntamente con la histamina y serotonina de la respuesta inflamatoria aguda en el asma. Los síntomas que expresan los pacientes en forma de conjuntivitis, rinitis, tos ligera y broncoespasmo inicial, son atribuibles a la acción de estas sustancias.

El propio linfocito Th-2 que inició la reacción inflamatoria, libera otro potente mediador de información a distancia, la IL-5. Esta sustancia es el mayor inductor de la síntesis, maduración, migración y activación de los eosinófilos<sup>9</sup>. A la luz de los conocimientos actuales, el eosinófilo se considera la célula efectora más potente y activa como responsable de la reacción inflamatoria tardía en el asma<sup>10</sup>. La migración e infiltración eosinofílica en las vías aéreas proporciona una liberación de potentes sustancias vasoactivas y enzimáticas que estas células sintetizan en su citoplasma. La proteína básica mayor (MBP), la proteína catiónica del eosinófilo (ECP), potentes peroxidasas y neurotoxinas, son ejemplos del material más alcalino que el organismo es capaz de sintetizar y que va a actuar sobre el epitelio bronquial. Algunos autores<sup>11,12</sup>, utilizando anticuerpos monoclonales anti IL-5, lograron modular la respuesta migratoria de los eosinófilos sobre las vías aéreas. No obstante, la respuesta inflamatoria y clínica no experimentó prácticamente ninguna modificación. La disociación aparente entre lo molecular y lo celular, funcional y clínico, permite sospechar la enorme complejidad de la reacción inflamatoria en el asma. Estos aspectos, relacionados con la distribución de los eosinófilos en el organismo, han sido recientemente estudiados en profundidad por Flood-Page et al.<sup>13</sup>.

El segundo componente característico de la inflamación en el asma es el denominado "remodelado bronquial". Este aspecto se considera consecuencia de la reacción inflamatoria descrita en forma de linfocito Th-2, mastocitos y eosinófilos, y su reiteración en el tiempo o, para algunos autores, el fenómeno no ha sido suficientemente aclarado y podría actuar por su cuenta desde el inicio de la presentación antigénica. ¿Mecanismo reparador típico o erróneo?, ¿desviación de la línea defensiva característica o camino en paralelo al propio camino inflamatorio? Necesitamos más datos experimentales para definir el auténtico papel de este tipo de respuesta<sup>14</sup>. En su ausencia, la descripción de los fenómenos morfológicos que ocurren en las vías aéreas puede facilitar la comprensión de los acontecimientos clínicos en el asma crónica y las dificultades que existen en el tratamiento del asma rebelde.

Las uniones celulares en el epitelio bronquial se rompen. Los desmosomas y hemidesmosomas que engarzan una célula a la otra, constituyendo una auténtica empalizada protectora, pierden su consistencia y aparecen roturas en la barrera anatómica. Se observan un incremento en el tamaño de las células caliciformes y una reducción en el tamaño de las células ciliadas. La consecuencia de este fenómeno es la aparición de una mayor proporción de moco viscoso y adherente, tan característico del asma<sup>15</sup>. El intento de reparación de la rotura epitelial produce un incremento en el grosor de la membrana basal; se observa también una hiperplasia de las miofibrillas del músculo liso bronquial, se incrementa el número de vasos y, lo más importante, se aprecia la acción de los elementos constituyentes de la matriz extracelular, en forma de elastina y colágena<sup>16</sup>. La lámina reticular aparece muy engrosada por el papel de las fibras colágenas (especialmente del tipo III y V y por la fibronectina) y por los miofibroblastos, que aparecen en gran cantidad en estas circunstancias<sup>17</sup>.

Tal como se mencionaba, se han observado elementos característicos de remodelado bronquial en pacientes con asma leve,

clínicamente estable y sin obstrucción bronquial. No obstante, lo más característico es poder apreciarlo en pacientes con asma grave, rebelde al tratamiento, y después de la consecución de diferentes episodios de inflamación aguda. En estos casos, existe un mayor o menor grado de concordancia con la presencia de obstrucción fija, resistente a la acción de los broncodilatadores habituales y sin modificaciones biológicas o funcionales con el tratamiento con corticosteroides inhalados<sup>18</sup>.

## OTROS TIPOS DE INFLAMACIÓN ASMÁTICA

Además de la considerada respuesta inflamatoria "típica" en el asma, diferentes trabajos han presentado datos que relacionan el asma con otro tipo de presencia celular y humeral a la descrita. En particular, se ha descrito la participación de los neutrófilos en diferentes ocasiones, lo que proporciona matices diferentes a la clínica asmática<sup>19</sup>.

Los neutrófilos son células sanguíneas que provienen de precursores mieloides. Por estímulo de la IL-3 y del factor estimulante de los granulocitos (Gm-CSF) maduran hasta las células características de defensa en la sangre periférica. Las inclusiones citoplasmáticas de los neutrófilos contienen enzimas especializadas en la defensa frente a los microorganismos patógenos (proteasas, hidrolasas y mieloperoxidasas). Los neutrófilos activos, a su vez, sintetizan y liberan diferentes mediadores químicos que mantienen activa la inflamación ya iniciada. Entre ellos destacan la IL-8 (potente atractor de nuevos neutrófilos), los leucotrienos B-4 (LTB-4) que se ha relacionado con el asma especialmente grave, la metaloproteinasa-9 (MMP-9), descrito en el denominado "status asmático", y finalmente, el factor de crecimiento celular beta (TGF-beta), que se ha implicado en aspectos de remodelado bronquial<sup>19</sup>.

La mayor presencia de neutrófilos en las vías aéreas de pacientes asmáticos ha permitido distinguir algunas características diferenciales en estos pacientes. De esta forma, debemos destacar algunos tipos de asma ocupacional, episodios especialmente graves de asma, algunos con instauración muy súbita, las agudizaciones iniciadas por virus respiratorios, etc.<sup>20</sup>. Fabri et al.<sup>21</sup> puso de manifiesto una mayor presencia de neutrófilos en las vías aéreas de pacientes sensibilizados al tolueno disocianato (TDI), una vez los pacientes se exponían a este producto en un medio laboral. La reacción inflamatoria neutrofílica era aguda (menos de 2 horas después de la exposición), mientras que en fase tardía, aparecía una mayor proporción de eosinófilos en los bronquios. Posteriormente, una reacción similar fue descrita cuando el estímulo productor de la crisis asmática era el ozono. En la mucosa bronquial de estos pacientes se observaba una mayor presencia de LTB-4 y de neutrófilos<sup>22</sup>.

En las necropsias de algunos casos de asma fatal, especialmente en aquellos que la crisis se había iniciado súbitamente, se observó también una mayor participación de infiltrados neutrofílicos. Para algunos autores, la razón estaría en el tipo de alérgenos productores de la crisis, con participación polipeptídica similar a las membranas bacterianas, o en algunos casos de sensibilización a alternaria. Tampoco puede descartarse la implicación de endotoxinas en estas agudizaciones tan graves<sup>23</sup>. Entre este tipo de crisis destaca también la desencadenada por algunos virus respiratorios, aunque esta relación no ha sido destacada como prioritaria ni característica. La mayor presencia de neutrófilos en las vías aéreas de un paciente asmático conocido informaría de mecanismos diferentes en la inflamación sub-

**TABLA I.** Principales diferencias clínicas entre asma y EPOC

Característica	Asma	EPOC
Tabaquismo	Ocasional	Casi constante
Síntomas < 35 años	Frecuentes	Raros
Tos productiva	Infrecuente	Muy frecuente
Disnea	Variable	Persistente
Variabilidad	Alta	Escasa

yacente. La teórica participación de endotoxinas bacterianas no puede descartarse en estos casos. Este ambiente “seudoinfeccioso” y no “alérgico” o quizás explicable por una “alergia infecciosa” (si se acepta el término) explicaría la mayor presencia de células características de la defensa frente a las infecciones. En un estudio reciente, Jatakanon et al.<sup>24</sup> relacionan la mayor presencia de neutrófilos con la mayor gravedad del proceso asmático subyacente y descartan el origen infeccioso, a la vez que implican a la acción de la mieloperoxidasa en el daño epitelial y con la resistencia a la acción de los corticosteroides. Este último aspecto merece ser destacado, ya que este tipo de fármacos podría contribuir a la permanencia de los neutrófilos en las vías aéreas, con el consiguiente mayor efecto perjudicial sobre el territorio bronquial.

### INFLAMACIÓN “TÍPICA” EN LA EPOC

El proceso etiológico y patogénico en la EPOC se ha relacionado siempre con el humo de tabaco. El mecanismo oxidativo que produciría la inhalación permanente de los productos químicos de los cigarrillos se vería poco neutralizada por los efectos reductores propios del organismo. De esta forma, la acción de la elastasa de las células inflamatorias acumuladas en las vías aéreas (fundamentalmente macrófagos y neutrófilos) produciría el daño bronquial irreversible<sup>25</sup>. Estas observaciones se sustentan sobre datos experimentales y también sobre la presencia de enfisema en pacientes con déficit congénito de alfa-1 antitripsina. No obstante, el mecanismo no es tan evidente como siempre ha querido parecer. En primer lugar, no todos los pacientes con déficit enzimático de alfa-1 AT tienen enfisema y, además, no siempre las células implicadas en esta inflamación son las mencionadas anteriormente, sino que se han podido apreciar diferentes formas de linfocitos CD4+, células dendríticas presentadoras de antígenos y lo que aparentemente parece más llamativo, la persistencia de la respuesta inflamatoria en ausencia de tabaco<sup>26</sup>. Estos aspectos han permitido elaborar diferentes teorías. Algunos autores proponen un mecanismo antigénico a partir del daño realizado por el humo de tabaco y las infecciones recidivantes, lo que explicaría las exacerbaciones, mientras que otros autores situarían la patogenia de la enfermedad en el campo de los procesos autoinmunes, de forma similar a lo que ocurre con la artritis reumatoidea<sup>27</sup>.

En la respuesta inflamatoria típica de la EPOC intervienen una gran variedad de células. Las propias células epiteliales producen gran cantidad de IL-8 y TNF-alfa como respuesta al estímulo agresivo, ya sea tabáquico, irritativo o infeccioso<sup>28</sup>. A partir

**TABLA II.** Principales diferencias celulares y humorales entre asma y EPOC

Característica	Asma	EPOC
Células 1ª línea	Mastocito	Macrófago
Células 2ª línea	Eosinófilo	Neutrófilo
Célula directora	Linfocito Th-2 CD4+	Linfocito Th-1 CD8+
Interleucinas	IL-4, IL-5, IL-13	IL-8
Inmunoglobulinas	IgE	IgG
Células “atípicas”	Neutrófilo	Eosinófilo

de estos mediadores se produce el reclutamiento de macrófagos y neutrófilos, con la consiguiente liberación de proteasas y radicales libres de oxígeno, que producirán el daño tisular característico. Este reclutamiento celular es mayor durante las fases de agudización del proceso, lo que conlleva mayor daño epitelial<sup>29</sup>.

La respuesta directora inicial corre a cargo de los linfocitos T, en su variante Th-1 o citotóxica, más característica de la defensa frente a las infecciones (linfocitos T CD8+). Su mayor presencia y actividad se relacionan con el patrón obstructivo funcional y con el mayor grado de limitación al flujo aéreo. El papel de los linfocitos CD4+ no ha sido suficientemente aclarado y se observa una relación CD4+/CD8+ invertida, en fumadores y en pacientes con EPOC<sup>30</sup>.

El estrés oxidativo característico de la EPOC se define como la lesión molecular, celular y tisular, producida por los radicales libres de oxígeno que se liberan, entre ellos el peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), por parte de las células inflamatorias. Además de lesionar el epitelio, los radicales libres de oxígeno pueden activar algunas de las vías de señalización intercelular dependientes del factor NF-κB<sup>31</sup>. En este contexto, también juegan un papel determinante la presencia de metaloproteasas (especialmente la metaloproteasa-9 ó MMP-9), que se encargan de degradar las proteínas de la matriz extracelular y producir el daño destructivo característico del enfisema. Esta actividad enzimática es neutralizada por la acción de la alfa-1 antitripsina y por los inhibidores tisulares de las metaloproteasas. De esta forma, el déficit congénito o adquirido de estas enzimas favorece la acción destructiva anteriormente descrita.

Al igual que ocurría en el asma, el proceso de reparación de la vía aérea dañada puede estar parcial o totalmente sustituido por un “remodelado” anómalo, que modifica la estructura característica del bronquio o del alvéolo y perpetúa el daño inflamatorio. Este remodelado puede acelerarse a partir de la acción permanente de agudizaciones (bacterianas, víricas, tabáquicas, etc.) o de forma independiente al proceso inflamatorio/infeccioso, como una respuesta anómala inicial, genéticamente predeterminada, de los miofibroblastos<sup>14</sup>.

### OTROS TIPOS DE INFLAMACIÓN EN LA EPOC

Las evidencias científicas de la participación de eosinófilos en la inflamación de la EPOC son recientes (Cosio et al.)<sup>32</sup>. Básicamente

camente propugnan que a partir del daño inicial sobre el epitelio y sobre la estructura intersticial subyacente, se produciría una participación de la elastina, proteoglicanos y colágenas, que proporcionarían polipéptidos con potencial antigénico, reconocidos posteriormente por linfocitos del tipo Th-2, que iniciarían la respuesta inmunoalérgica característica. De esta forma participarían neutrófilos y eosinófilos en la inflamación subsecuente.

Diferentes observaciones experimentales y en algunos ensayos clínicos controlados han podido apreciar una buena respuesta a los corticoides inhalados, especialmente en aquellos pacientes con un mayor porcentaje de participación de los eosinófilos. Así, el estudio ISOLDE<sup>33</sup> y el EUROSOP<sup>34</sup>, entre otros, confirmaron el papel de la asociación de corticoides inhalados al tratamiento convencional broncodilatador en la EPOC. Estos fármacos producían una reducción en el número de agudizaciones, una mejoría en la calidad de vida relacionada con la salud y un descenso en la mortalidad, aunque no pudiera observarse una mejoría significativa en el grado de obstrucción bronquial a lo largo del tiempo, medido a partir del FEV<sub>1</sub>.

Sin embargo, algunos autores han propuesto que los métodos de cuantificación de las células inflamatorias (eosinófilos y neutrófilos) realizados en el lavado broncoalveolar o en el esputo inducido de estos pacientes no siempre ha sido suficientemente estandarizado. Hasta fechas muy recientes no se ha podido contar con métodos reproducibles, bien introducidos, valorados en diferentes centros y con procedimientos muy similares, que permitan descartar cualquier sospecha de error atribuible al procedimiento. No puede descartarse tampoco la acción previa de los fármacos (especialmente los corticosteroides) que tan activos han demostrado ser sobre algunas de estas células, especialmente los eosinófilos.

Finalmente, ciertos desencadenantes bacterianos o víricos pueden activar diferentes cascadas de mediadores (IL-8, IL-6, LTB<sub>4</sub>, endotelina-1, TNF-alfa) y favorecer la migración de eosinófilos o neutrófilos en proporciones diferentes, según el medio, el agente desencadenante, las características inmediatas del huésped y su sistema de defensa<sup>35</sup>, lo que amplía la diversidad de la respuesta.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Casan P, Belda J. Inflamación aguda. En: *Inflamación y remodelado en los procesos obstructivos respiratorios*. V. Sobradillo y J.L. Viejo, eds. Madrid: Medical & Marketing Communications, 2003. p. 21-33.
2. Luppi F, Romagnoli M, Fabbri LM. The Global Initiative for Asthma guidelines: an update. *Eur Respir Rev* 2004;13: 57-61.
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Workshop Report 2003; [www.goldcopd.com/workshop/index.html](http://www.goldcopd.com/workshop/index.html)
4. Conferencia de consenso sobre enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol* 2003; 39 (suppl 3): 1-47.
5. European Lung White Book. R. Loddenkemper, ed. ERSJ Ltd. 2003.
6. Hogg JC. Pathology of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92: 1-5.
7. Kay AB. Allergy and allergic diseases. *New Engl J Med* 2001; 344: 30-7.
8. Brightling CE, Bradding P, Symon FA, Holgate ST, Wardlaw AJ, Pavord ID. Mast-cell infiltration of airway smooth muscle in asthma. *N Engl J Med* 2002; 346: 1699-705.
9. Ray A, Cohn L. Th-2 cells and GATA-3 in asthma. New insights into the regulation of airway inflammation. *J Clin Invest* 1999; 104: 983-93.
10. Bousquet J, Chanez P, Lacoste JM. Eosinophilic inflammation in asthma. *N Engl J Med* 1990; 142: 1407-13.
11. Busse WW, Kelly AEB. Is the eosinophil a "Humpty Dumpty" cell in asthma? *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 102-3.
12. Leckie MJ, Ten Brinke A, Khan J. Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyperresponsiveness and the late asthmatic response. *Lancet* 2000; 356: 2144-8.
13. Flood-Page PT, Menzies-Gow AN, Kay AB, Robinson DS. Eosinophil's role remains uncertain: anti-interleukin-5 only partially depletes numbers in asthmatic airways. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 199-204.
14. Jeffery PK. Remodelling in asthma and chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: S28-S38.
15. Fahy JV. Remodeling of airway epithelium in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: S46-S51.
16. Elias JA, Zhu Z, Chupp G, Homer RJ. Airway remodelling in asthma. *J Clin Invest* 1999; 104: 1001-6.
17. Brewster CEP, Howarth PH, Djukanovic R, Wilson J, Holgate ST, Roche WR. Myofibroblasts and subepithelial fibrosis in bronchial asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1990; 3: 507-11.
18. Fisch JE, Peters SP. Airway remodelling and persistent airway obstruction in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 509-16.
19. Adelroth E. Cellular and pathologic characteristics. En: *Evidence-based asthma management*. Fitzgerald, Ernst, Boulet, O'Byrne, eds. B.C. Decker Inc. Hamilton 2001. p. 27-37.
20. Casan P. Los neutrófilos en el asma y los eosinófilos en la EPOC. *Pulmón* 2005; 5: 15-20.
21. Fabbri LM, Boschetto P, Zocca E. Bronchoalveolar neutrophilia during late asthmatic reactions induced by toluene diisocyanate. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 36-42.
22. Scannell C, Chen L, Aris RM. Greater ozone-induced inflammatory responses in subjects with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 24-9.
23. Sur S, Crotty TB, Kephart GM. Sudden-onset fatal asthma: a distinct entity with few eosinophils and relatively more neutrophils in the airway submucosa? *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1477-82.
24. Jatakanon A, Uasuf C, Maziak W, Lim S, Chung KF, Barnes PJ. Neutrophilic inflammation in severe persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1532-9.
25. Chapman Jr HA, Shi GP. Protease injury in the development of COPD. *Chest* 2000; 117: S295-S299.
26. Rutgers SR, Postma DS, Ten Hacken NH, Kauffman HF, der Mark TW, Koeter GH, et al. Ongoing airway inflammation in patients with COPD who do not currently smoke. *Thorax* 2000; 55: 12-8.
27. Retamales I, Elliot MW, Meshi B, Coxson HO, Pare PD, Sciruba FC, et al. Amplification of inflammation in emphysema and its association with latent adenoviral infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 469-73.
28. Mio T, Romberger DJ, Thompson AB, Robbins RA, Heires A, Renard SI. Cigarette smoke induces interleukin-8 release from human bronchial epithelial cells. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1770-6.
29. Selby C, Drost E, Lannan S, Wraith PK, McNee W. Neutrophil retention in the lungs of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 1359-64.
30. Majo J, Ghezzi H, Cosio MG. Lymphocyte population and apoptosis in the lungs of smokers and their relation to emphysema. *Eur Respir J* 2001; 17: 946-53.

31. Rahman I, Morrison D, Donaldson K, McNee W. Systemic oxidative stress in asthma, COPD, and smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1055-60.
32. Cosio MG, Guerassimov A. Chronic obstructive pulmonary disease. Inflammation of small airways and lung parenchyma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 21-5.
33. Burge PS, Calverley PMA, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *Brit Med J* 2000; 320: 1297-303.
34. Pauwels RA, Lofdahl CG, Laitinen LA, Schouten JP, Postma DS, Pride NB. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continued smoking. *N Engl J Med* 1999; 340: 1948-53.
35. Bhowmik A, Seemungal TA, Sapsford RJ, Wedzicha JA. Relation of sputum inflammatory markers to symptoms and lung function changes in COPD exacerbations. *Thorax* 2000; 55: 114-20.

## Tratamiento no farmacológico de la EPOC: de la rehabilitación al trasplante

J. Sayas Catalán, J.M. Echave-Sustaeta María-Tomé

*Servicio de Neumología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid*

La Real Academia de la Lengua Española (RAE) define fármaco con su sinónimo “medicamento”, que a su vez queda definido como: “cualquier sustancia que, administrada interior o exteriormente a un organismo animal, sirve para prevenir, curar o aliviar la enfermedad y corregir o reparar las secuelas de ésta”. Estos objetivos coinciden con las medidas consideradas como “no farmacológicas”. Clásicamente se incluyen en este concepto las siguientes medidas: deshabituación tabáquica, rehabilitación respiratoria, oxigenoterapia continua, educación y cirugía.

A pesar de los avances en el tratamiento farmacológico, hasta el momento no se ha obtenido una molécula capaz de disminuir la mortalidad, y ni siquiera de ralentizar la caída del FEV<sub>1</sub>.<sup>1</sup> Curiosamente son tres medidas de las consideradas “no farmacológicas” las únicas que han demostrado un cambio en la supervivencia de la enfermedad: la deshabituación tabáquica, la oxigenoterapia crónica y, en un grupo bien seleccionado de pacientes, la cirugía de reducción de volumen pulmonar.

La EPOC es una enfermedad que no está explicada únicamente por el FEV<sub>1</sub>. Así, en los últimos años se han desarrollado escalas multidimensionales que intentan clasificar mejor la evolución de la enfermedad, basadas en parámetros multidisciplinarios.<sup>2</sup> Las medidas no farmacológicas abordan de forma global los problemas añadidos a la obstrucción, como la baja tolerancia al ejercicio, la desnutrición o la disnea.

Dentro del grupo de medidas no farmacológicas se pueden considerar:

- **Deshabituación tabáquica:**

La deshabituación tabáquica es la intervención temprana más importante en el tratamiento de la EPOC<sup>1</sup>. No es el objetivo de esta revisión el detallar las intervenciones sobre el hábito tabáquico, que pueden ser farmacológicas (nicotina en distintas presentaciones, bupropion, vacuna antinicotínica), o no farmacológicas, como la intervención mínima en forma de consejo médico o intervenciones como el apoyo psicológico. La deshabituación tabáquica debe ser ofrecida a todos los pacientes fumadores, independientemente del grado de enfermedad, y debe ser adaptada al grado de dependencia nicotínica. Es, sin duda de las intervenciones más coste-efectivas de las disponibles en medicina<sup>3</sup> y recientemente se ha de-

mostrado que programas de deshabituación tabáquica implican mayor probabilidad de supervivencia a largo plazo frente al tratamiento estándar<sup>4</sup>.

- **Rehabilitación respiratoria:**

En 1999 la *American Thoracic Society* definió la rehabilitación respiratoria como un proceso multidisciplinar de cuidado del paciente con enfermedad respiratoria crónica, diseñado de forma individual para optimizar la autonomía y el desenvolvimiento social y físico<sup>5</sup>. La Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) ha contemplado operativamente un inventario de componentes de este concepto: *educación del paciente y su familia, programa para dejar de fumar, tratamiento farmacológico, tratamiento de las re-agudizaciones, control dietético, oxigenoterapia, ventilación mecánica domiciliaria, técnicas de fisioterapia respiratoria, técnicas de entrenamiento al ejercicio, técnicas de entrenamiento de los músculos respiratorios, evaluación social del entorno del paciente, terapia ocupacional, rehabilitación psicosocial y asistencia a domicilio*<sup>6</sup>.

El principal objetivo de la rehabilitación respiratoria es la obtención del máximo grado de autonomía posible y la mejora de la calidad de vida del paciente respiratorio. Más concretamente, la rehabilitación pretende disminuir la disnea e incrementar la capacidad de ejercicio del paciente para que alcance un mayor grado de independencia en su propio cuidado y en la relación con su entorno. En resumen, mejorar de la calidad de vida relacionada con la salud.

Son numerosos los ensayos clínicos controlados randomizados y un metaanálisis<sup>7</sup> que concluyen que la rehabilitación respiratoria, cuando incluye entrenamiento muscular, consigue beneficio sobre la disnea, la calidad de vida relacionada con la salud y la capacidad para desarrollar actividades de los pacientes con EPOC. La rehabilitación respiratoria es un estándar de cuidados en la EPOC y así es considerada por las guías de las principales sociedades científicas<sup>1</sup>.

La rehabilitación se ha mostrado también efectiva en la disminución del uso de los servicios de salud y del tiempo de hospitalización por exacerbaciones en la EPOC.

Las recomendaciones sobre el manejo de la EPOC desarrolladas por el *National Institute for Clinical Excellence* (NICE)<sup>8</sup> consideran la rehabilitación como uno de los elementos prioritarios en el manejo de la EPOC y recomienda su disponibilidad para todos aquellos pacientes que así lo requieran, así

**Correspondencia:** J. Sayas Catalán, Servicio de Neumología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Avda. de Córdoba, s/n. 28041 Madrid  
e-mail: jsayas@vodafone.es

como las guías GOLD consideran la utilidad de la rehabilitación respiratoria con el mayor grado de evidencia<sup>1</sup>. En nuestro medio, la SEPAR (Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica)<sup>9</sup> considera con respecto a la rehabilitación respiratoria: “*Los programas de rehabilitación controlados han demostrado, con evidencias firmes, que mejoran la disnea y producen un aumento de la tolerancia al esfuerzo de los pacientes y una mejoría en la calidad de vida*”.

Un componente fundamental de la rehabilitación es el entrenamiento muscular (añadido a la fisioterapia respiratoria, la educación y la nutrición). El objetivo del entrenamiento muscular es mejorar la capacidad de ejercicio de los pacientes, así como la tolerancia al mismo. El mecanismo por el cual el ejercicio consigue llegar a estos resultados incluye un incremento de la eficacia de la ventilación, una mejor utilización del consumo de oxígeno, una mejoría en la función de los músculos respiratorios y cambios estructurales y enzimáticos de los músculos esqueléticos que mejoran su rendimiento.

Dado que la disfunción de los músculos respiratorios juega un importante papel en la limitación al ejercicio de los pacientes con EPOC, se ha propuesto el entrenamiento de los músculos respiratorios como una vía para mejorar la tolerancia al ejercicio y disminuir la disnea.

Además, está demostrada una alteración adquirida y funcional de estos músculos de etiología multifactorial<sup>10</sup>. En la disfunción muscular respiratoria de los pacientes con EPOC se pueden identificar factores biomecánicos, como la desventaja de la hiperinsuflación pulmonar y factores nutricionales que conllevan una alteración de la masa muscular diafragmática<sup>11</sup>. Con la visión de la EPOC como enfermedad sistémica inflamatoria, objetivada por elevaciones de PCR, TNF alfa o IL-6, se ha postulado la relación entre actividad inflamatoria y cambios estructurales en la musculatura esquelética<sup>10</sup>.

La rehabilitación respiratoria debe ofrecerse a todos los pacientes con EPOC sintomáticos independientemente de su función. No obstante, las recomendaciones se centran en aquellos pacientes con afectación moderada-grave y con limitación por síntomas de su actividad física.

Dado que no existe una disponibilidad universal de programas de rehabilitación respiratoria, en ausencia de estos programas, no se debe dejar de estimular a los pacientes con EPOC a desarrollar un programa de ejercicio no reglado de forma autónoma, cuyos beneficios son evidentes.

- Educación y soporte psicológico:

Con frecuencia en la EPOC coexisten problemas de ansiedad y/o depresión. La percepción de la enfermedad por parte del paciente y la adaptación a ella repercuten sobre su calidad de vida y también sobre su propio entorno. Además, esta influencia puede ser recíproca, del estado emocional sobre la salud. Por tanto, la educación debe estar dirigida al paciente y al entorno. El principal objetivo de la educación es la adopción de una actitud positiva y una implicación mayor en el proceso de su enfermedad mediante la adquisición de conocimientos sobre su enfermedad, habilidades en el manejo de técnicas y tratamientos y el desarrollo de una actitud positiva. Estos objetivos se traducen por una optimización de la respuesta al tratamiento y una disminución de la ansiedad.

No se dispone de numerosos estudios que analicen de forma aislada el valor de la educación: un solo estudio randomizado y controlado<sup>12</sup> compara a pacientes con EPOC que recibían

material educativo escrito frente a la participación en un grupo de educación “activa”: tras 4 meses se encontraron importantes diferencias en el conocimiento de la enfermedad y en el dominio de su desventaja social.

En resumen, por su accesibilidad y disponibilidad y por su bajo coste parece beneficioso que el paciente conozca de forma específica las características de su enfermedad y, especialmente, sea adiestrado en las técnicas específicas de tratamiento.

- Tratamiento nutricional:

Es frecuente la presencia de diversas alteraciones nutricionales en la EPOC, siendo la manifestación más frecuente la pérdida de peso que se objetiva a lo largo de la enfermedad<sup>13</sup>. Esta incidencia de malnutrición es más importante entre los pacientes con mayor grado de afectación funcional (EPOC graves) y presencia de insuficiencia respiratoria crónica. Diversos estudios muestran prevalencias entre el 20 y el 70% de los pacientes<sup>14,15</sup>. Está demostrado que un bajo índice de masa corporal constituye un factor independiente de mal pronóstico y su importancia aumenta con respecto al aumento de la gravedad de la EPOC<sup>16</sup>.

Generalmente la evaluación nutricional del paciente se realiza por la relación entre el índice de masa corporal real y el ideal. Sin embargo, las medidas basadas en el peso no permiten conocer las diferencias entre la distribución de grasa, masa celular, agua extracelular, etc., por lo que se han propuesto medidas de masa celular que, en ausencia de un acúmulo excesivo de líquido, reflejan bien la masa muscular, o parámetros bioquímicos, que sin embargo pueden verse alterados por otros factores no nutricionales<sup>17</sup>. Los pacientes con EPOC pueden exhibir incluso una alteración en la composición corporal sin pérdida de peso, lo que podría constituir una fase previa.

Las causas de las alteraciones nutricionales no están claras, pero parece que el mecanismo principalmente implicado es un incremento del metabolismo basal, que no es compensado por un incremento en los aportes. Las causas de este incremento del metabolismo basal no se conocen con precisión, pudiendo estar implicados la hipoxia tisular, un proceso de inflamación sistémico<sup>18</sup> y ciertos fármacos como los beta-agonistas.

Los efectos de la desnutrición sobre la función respiratoria pueden reflejarse como disminución de la masa muscular y de la fuerza y contractilidad, inmunosupresión o disminución de la respuesta ventilatoria a CO<sub>2</sub>.

La intervención nutricional tiene como objetivo mejorar el estado nutricional para mejorar la función respiratoria, mejorando la función muscular y disminuyendo los aumentos de la demanda metabólica por los nutrientes aportados. La administración de suplementos orales simples en pacientes ambulatorios con EPOC sólo consigue unos éxitos limitados, requiriendo un importante aumento de peso para obtener mejoría en la función pulmonar. Existe una revisión sistemática<sup>19</sup> en la que se concluye que la adición de soporte nutricional en forma de suplementos no aporta beneficios en cuanto a mejoría de la tolerancia al esfuerzo, medidas antropométricas o función pulmonar. Sin embargo, otros autores han demostrado un incremento de supervivencia en aquellos pacientes en los que, tras un tratamiento nutricional y anabolizante, se producía un aumento de peso<sup>19,20</sup>.

**TABLA I.** Criterios de indicación de oxigenoterapia continua domiciliaria según SEPAR

En la EPOC está indicada la OCD cuando:

- PaO<sub>2</sub> menor de 55 mmHg
- PaO<sub>2</sub> entre 55 y 60 mmHg e indicios de repercusión orgánica de la hipoxemia:
  - Cor pulmonale* crónico
- Poliglobulia con hematócrito > 50%
- Trastornos del ritmo cardíaco
- Repercusión sobre las funciones intelectuales

Requisitos para la indicación de OCD

- Paciente en situación clínica estable (transcurridos más de tres meses tras la última agudización)
- No hábito tabáquico activo

Parece razonable pensar que los pacientes con EPOC deben ser educados para realizar una dieta equilibrada y acorde a sus necesidades que sea capaz de prevenir situaciones de malnutrición.

## TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA RESPIRATORIA CRÓNICA

### Oxigenoterapia domiciliaria

La oxigenoterapia continua domiciliaria (OCD) es una de las medidas que ha demostrado un impacto positivo sobre la supervivencia en la EPOC estable con insuficiencia respiratoria crónica<sup>1</sup>. Los efectos beneficiosos de la oxigenoterapia sobre estas situaciones han sido bien establecidos por numerosos estudios, pero quizá lo más importante ha sido la demostración de un incremento de supervivencia mediante la OCD. Los principales objetivos de la OCD están centrados en la corrección de los efectos producidos por la hipoxia crónica. Las principales repercusiones de la hipoxia crónica se producen, de manera resumida, a distintos niveles:

1. Vasoconstricción pulmonar, incremento de la presión en arteria pulmonar y desarrollo de *cor pulmonale*.
2. Sobre el sistema nervioso central, con afectación de las funciones neuropsicológicas.
3. Sobre la eritropoyesis, con desarrollo de poliglobulia compensadora.

Dos estudios principales han sentado las bases las indicaciones de la OCD en todas las guías y recomendaciones publicadas: los estudios del NLHBI y del MRC<sup>21,22</sup> demostraron una **mejoría de la supervivencia**, una disminución de la progresión de la hipertensión pulmonar, una disminución de la policitemia (incluso en pacientes sin poliglobulia) y añadía una disminución de la necesidad de hospitalización.

Los criterios de indicación de OCD derivados apenas son discutidos. En la tabla I se muestran los criterios propuestos por la SEPAR<sup>23</sup>.

La oxigenoterapia durante el ejercicio en pacientes sin insuficiencia respiratoria en reposo produce beneficios a corto plazo, como incremento de la resistencia y mejoría de la disnea<sup>24</sup>, pero no hay datos de que la oxigenoterapia cambie la capacidad de esfuerzo por sí misma. En cualquier caso, la indicación de oxigenoterapia durante el esfuerzo debe ir precedida de una ade-

cuada evaluación y tras objetivar, mediante una prueba de esfuerzo, el grado de desaturación que se produce y la dosis necesaria para su corrección.

Otra de las situaciones controvertidas sobre la administración de oxigenoterapia en la EPOC es la presencia de desaturaciones nocturnas objetivadas y ante la ausencia de condiciones que lo justifiquen además de la propia enfermedad pulmonar. Una vez descartada la presencia de síndrome de apnea del sueño concomitante, queda un grupo de pacientes con EPOC que presentan episodios de hipoxemia durante el sueño con PaO<sub>2</sub> en vigilia cercana a la normalidad. Parece razonable considerar en aquellos pacientes que presenten repercusión orgánica por estas desaturaciones (arritmias, poliglobulia, *cor pulmonale*) la indicación de oxígeno nocturno durante estos episodios. Esta indicación debe revisarse en el tiempo, evaluar su efectividad y plantearse en el seno de un cumplimiento de otras medidas fundamentales.

### Ventilación mecánica domiciliaria

No es discutida la utilidad de la ventilación mecánica no invasiva en las exacerbaciones graves de la EPOC con fallo ventilatorio refractario al tratamiento convencional, pasando en los últimos años a ser considerada como un estándar de tratamiento<sup>1</sup>.

El papel de la ventilación mecánica domiciliaria (VMD) en los pacientes con EPOC estable sigue siendo muy controvertido. Se han propuesto dos hipótesis que intentan justificar la utilidad de la VMD en los pacientes con EPOC: la hipótesis del “descanso muscular” y la hipótesis del “sueño”. La primera propone que la musculatura respiratoria de los pacientes hipercápnicos con EPOC presenta una desventaja mecánica, y que periodos de “descanso” ofrecidos por la ventilación mecánica permitirían mejorar la capacidad muscular respiratoria. La hipótesis del “sueño” está basada en las desaturaciones nocturnas y en cómo la VMD permitiría, corrigiendo estas desaturaciones y apneas, mejorar la calidad del sueño y, además, “reprogramar” el centro respiratorio expuesto durante la noche a elevadas cifras de pCO<sub>2</sub><sup>25,26</sup>.

Sin embargo, son pocos los trabajos controlados que hayan podido estudiar estas hipótesis. Hay 5 estudios controlados y aleatorizados (4 de ellos incluidos en un metaanálisis)<sup>27-29</sup>: tres con resultados no favorables al uso de la VMD en el EPOC estable y dos<sup>30,31</sup> muestran resultados favorables. Es variable el tiempo de seguimiento en estos estudios, y en la mayoría de ellos son estudios con un tiempo de VMD inferior a 3 meses. Clini desarrolló un estudio en el que aleatorizaba a pacientes con EPOC e hipercápnicos a dos ramas: oxigenoterapia o VMD, con un seguimiento de 2 años. Presentaban similares cifras de supervivencia y la VMNI previno el aumento de la PaCO<sub>2</sub> y el deterioro de la calidad de vida frente a los pacientes con tratamiento estándar, y añadía una disminución del número de ingresos. Sin embargo, no se encontraron cambios en la distancia recorrida en el test de la marcha, en la fuerza de la musculatura respiratoria o en síntomas relacionados con el sueño. Además, este estudio no valoró mediante estudios fisiológicos la calidad del sueño.

Los resultados dispares de estos trabajos están probablemente en relación con diferencias en la selección de pacientes (los pacientes más hipercápnicos parecen responder mejor) y en el tipo de intervención: alguno de estos estudios utilizaban niveles de presión de soporte que pueden ser considerados insuficientes.

En conclusión, hay datos que sugieren una utilidad de la VMNI en una serie de pacientes concretos. La propuesta de utilización de la VMD que hacen algunos autores (y nosotros entre ellos) se centra en aquellos pacientes con mayor probabilidad de encontrar beneficios, según los datos de los estudios previos, como son aquellos pacientes muy hipercápnicos, con grave afectación funcional, tras la exclusión del síndrome de apnea del sueño, con evidencia de hipoventilación nocturna demostrada oximétricamente o mediante medición transcutánea de PCO<sub>2</sub>) y un patrón frecuente de hospitalización. Además, los pacientes obesos parecen responder mejor al tratamiento con BiPAP, según demostró el grupo de De Lucas.

### Tratamiento quirúrgico

Las intervenciones mediante costocondrectomía, frenicólisis, neumoperitoneo, abrasión pleural o toracoplastia que en algún momento se propusieron para el tratamiento del pulmón enfisematoso se mostraron ineficaces desde hace tiempo<sup>32</sup>.

Sólo tres tratamientos quirúrgicos han sobrevivido en el momento actual, mostrando una utilidad en grupos determinados.

#### 1. Bullectomía:

En la actualidad se considera indicado un tratamiento resecivo cuando se objeive una única bulla ocupando la mitad o más del volumen de un hemitórax y compresión del parénquima subyacentes. La historia natural de la bulla tratada conservadoramente puede ser la de un crecimiento progresivo que suponga un deterioro sintomático significativo, pero la ausencia de grandes series que comparen tratamiento quirúrgico y conservador hace difícil evaluar el momento de la cirugía.

#### 2. Cirugía de reducción de volumen pulmonar: experiencia del NETT:

La reducción de volumen pulmonar quirúrgica ha despertado interés desde hace tiempo<sup>32</sup> aunque ha sido en la década de los 90 cuando se recuperó esta técnica de forma reglada y generalizada.

El NETT (*national emphysema treatment trial*) es el ensayo clínico más importante que compara, de forma aleatorizada, el tratamiento médico con la cirugía de reducción de volumen y con un seguimiento a dos años. El objetivo primario de este estudio era la mortalidad global en cada rama (cirugía vs tratamiento conservador). No fue capaz de demostrar diferencias de mortalidad entre los dos grupos. Sin embargo, otro de sus objetivos primarios era la máxima capacidad de ejercicio que, aunque modestamente, sí aumento en el grupo quirúrgico. No obstante, la importancia del NETT radica en sus objetivos secundarios: la necesidad de identificar a subgrupos que se beneficien de esta cirugía. A pesar de las críticas al análisis estadístico realizado<sup>33</sup>, es el primer estudio que identifica a un subgrupo de pacientes (enfisema en lóbulos superiores y baja capacidad de ejercicio) como beneficiarios de esta intervención frente al tratamiento médico. La explicación biológica no está clara, pero parece que intervienen factores técnicos y de menor enfermedad parenquimatosa en los pacientes con enfisema localizado en lóbulos superiores, y la alta mortalidad de los pacientes con tratamiento médico por el determinante de baja capacidad de ejercicio. Otro importante hecho objetivado en el NETT fue la necesidad de un abordaje bilateral, aunque independiente de la técnica elegida (toracoscopia o esternotomía media).

Otra polémica cuestión es la perdurabilidad de los resultados: sin embargo, en estudios sobre series no controladas de pacientes sometidos a CRV<sup>34</sup> se podía observar una persistencia de mejoría

con respecto a la situación previa a los 5 años en FEV<sub>1</sub>, volumen residual, DLCO y disnea (medida mediante MRC). En el NETT, tras dos años de seguimiento, la función pulmonar del grupo quirúrgico llegó a niveles cercanos a los basales prequirúrgicos, pero el grupo médico siguió deteriorando su función pulmonar.

También polémico es el gasto que supone la CRV: acompañando al principal resultado del NETT se publicaba también<sup>35</sup> un estudio de coste-efectividad sobre la CRV. La conclusión fue que, globalmente, la CRV no era coste-efectiva, con un coste de \$190,000 por año de vida ganado ajustado por calidad de vida. Ajustada por los pacientes con enfermedad en lóbulos superiores predominante y baja capacidad de ejercicio, el coste seguía siendo alto, de \$98,000, pero se acercaba al coste-beneficio de intervenciones comúnmente aceptadas como la revascularización miocárdica.

En conclusión, a pesar de las críticas metodológicas que se le puedan realizar, por primera vez se ha demostrado un nuevo tratamiento que mejora la supervivencia. No obstante, esta opción debe estar limitada a un grupo de pacientes bien caracterizados, y las preferencias del paciente, sus expectativas de vida y su calidad de vida, deben ser otros aspectos fundamentales a valorar a la hora de plantear la cirugía de reducción de volumen.

Experimentalmente se han desarrollado técnicas broncoscópicas de reducción de volumen pulmonar que, de forma esporádica se han aplicado en humanos. Los resultados en este campo son preliminares, y fundamentalmente basados en estudios sobre animales, pero parecen prometedores para el futuro de la broncoscopia intervencionista.

### Trasplante pulmonar

Desde finales de la década de los 80 se comenzó a realizar trasplante unilateral en el enfisema de forma satisfactoria, y posteriormente la técnica del trasplante bilateral rápidamente generalizó el trasplante en el enfisema. En EEUU constituye, asociado al déficit de alfa 1 antitripsina, la causa más frecuente de indicación de trasplante pulmonar. Según el registro de la Sociedad Internacional para el Trasplante Pulmonar y Cardíaco (ISHLT) supuso, en 2001, la causa del 58% de los trasplantes unipulmonares de adultos, y el 30% de los bipulmonares<sup>36</sup>. En España supuso, en 2003, el 34% de las indicaciones de trasplante pulmonar.

El incremento de supervivencia mediante el trasplante en la EPOC es una cuestión aún no resuelta, con informaciones contradictorias<sup>37</sup>. Sin embargo la principal aportación del trasplante a los pacientes con EPOC es la mejoría en la calidad de vida. Las ventajas fisiológicas teóricas del trasplante pulmonar son evidentes: la sustitución de unos pulmones enfermos por unos funcionalmente sanos conlleva una inmediata y persistente mejoría de la función pulmonar, con las repercusiones esperables en el incremento de la capacidad de ejercicio y mejoría del intercambio gaseoso.

La SEPAR ha establecido una normativa sobre trasplante pulmonar, con indicaciones sobre los candidatos a ser receptores de un trasplante pulmonar y acerca del momento de valoración de los pacientes para trasplante, según se muestra en las tabla II. A pesar de que en nuestro medio<sup>38</sup> el tiempo en lista de espera oscila entre los 5-6 meses frente a los dos años que puede darse, EEUU, no hay una disponibilidad de órganos que cubra las demandas pre-visibles.

Por la morbimortalidad operatoria y postoperatoria, la opción del trasplante debe ser considerada en paciente muy bien selec-

**TABLA II.** Indicaciones y contraindicaciones de trasplante pulmonar según SEPAR

Contraindicaciones absolutas

- Disfunción de otros órganos vitales (riñón, corazón, hígado, sistema nervioso central)
- Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana
- Enfermedad maligna activa en los últimos 2-5 años
- Serología para AgHBs positiva
- Serología para virus de la hepatitis C positiva con evidencia
- Histológica de la enfermedad hepática

Momento de valoración del trasplante pulmonar en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

- FEV<sub>1</sub> posbroncodilatador < 20-25%
- Hipercapnia (PaCO<sub>2</sub> > 55 mmHg)
- Hipertensión pulmonar
- Curso de la enfermedad con deterioro progresivo y/o agudizaciones graves

cionado, pero no deja de ser un tratamiento efectivo en la mejora de la calidad de vida de estos pacientes.

En conclusión, el manejo no farmacológico de la EPOC tiene una gran importancia, tanto en los aspectos de supervivencia como en la mejora de la calidad de vida. Recordemos que son dos medidas “no farmacológicas”, la deshabituación tabáquica y la oxigenoterapia, las que se han demostrado más eficaces en la mejora de la supervivencia, y la cirugía de reducción de volumen en un subgrupo bien caracterizado de pacientes también demostró cambios en la supervivencia. Además, las medidas no farmacológicas guardan por lo general una muy buena relación coste-efectividad frente a las medidas farmacológicas. En nuestra opinión, en los próximos años asistiremos a una explosión de estas medidas, que progresivamente se irán implantando en todos los ámbitos de la asistencia a los enfermos con EPOC.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1256-76.
2. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes DO, Méndez RA, Pinto PV, Cabral HJ. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 1005-12.
3. Parrott S, Godfrey C, Raw M, West R, McNeill A. Guidance for commissioners on the cost effectiveness of smoking cessation interventions. Health Educational Authority. *Thorax* 1998; 53 Suppl 5 Pt 2: S1-38.
4. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 2005; 142: 233-9.
5. Pulmonary rehabilitation-1999. American Thoracic Society [Review] [208 refs]. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine*. 1999; 159(5 Pt 1): 1666-82.
6. De Lucas Ramos MP, Güell Rous MR, Sobradillo Peña V, Jiménez Ruiz CA, Sangesis Pulido M, Montemayor Rubio T, et al. Normativa sobre rehabilitación respiratoria. *Arch Bronconeumol* 2000; 36: 257-74.
7. Lacasse Y, Wong E, Guyatt GH, King D, Cook DJ, Goldstein RS. Meta-analysis of respiratory rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1996; 348: 1115-9.
8. Halpin D. NICE guidance for COPD. *Thorax* 2004; 59: 181-2.
9. Barberá JA, Peces-Barba G, Agustí AG, Izquierdo JL, Monso E, Montemayor T, Viejo JL. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Bronconeumol* 2001; 37: 297-316.
10. Agustí AG, Noguera A, Sauleda J, Sala E, Pons J, Busquets X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. [Review] [169 refs]. *European Respiratory Journal* 2003; 21: 347-60.
11. Fiaccadori E, Del Canale S, Vitali P, Coffrini E, Ronda N, Guariglia A. Skeletal muscle energetics, acid-base equilibrium and lactate metabolism in patients with severe hypercapnia and hypoxemia. *Chest* 1987; 92: 883-7.
12. Ashikaga T, Vacek PM, Lewis SO. Evaluation of a community-based education program for individuals with chronic obstructive pulmonary disease. *J Rehabil* 1980; 46: 23-7.
13. Schols AM, Soeters PB, Dingemans AM, Mostert R, Frantzen PJ, Wouters EF. Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation. *American Review of Respiratory Disease* 1993; 147: 1151-6.
14. Openbrier DR, Irwin MM, Rogers RM, Gottlieb GP, Dauber JH, Van Thiel DH, Pennock BE. Nutritional status and lung function in patients with emphysema and chronic bronchitis. *Chest* 1983; 83: 17-22.
15. Wilson DO, Rogers RM, Wright EC, Anthonisen NR. Body weight in chronic obstructive pulmonary disease. The National Institutes of Health Intermittent Positive-Pressure Breathing Trial. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 1435-8.
16. Schols AM, Slangen J, Volovics L, Wouters EF. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1791-7.
17. Engelen MP, Schols AM, Baken WC, Wesseling GJ, Wouters EF. Nutritional depletion in relation to respiratory and peripheral skeletal muscle function in out-patients with COPD. *Eur Respir J* 1994; 7: 1793-7.
18. Agustí AG, Noguera A, Sauleda J, Sala E, Pons J, Busquets X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. [Review] [169 refs]. *European Respiratory Journal* 2003; 21: 347-60.
19. Ferreira IM, Brooks D, Lacasse Y, Goldstein RS, White J. 2002. Nutritional supplementation for stable chronic obstructive pulmonary disease [update of Cochrane Database Syst Rev. 2000;(3):CD000998; PMID: 10908481]. [Review] [77 refs]. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (1):CD000998.
20. Schols AM, Soeters PB, Mostert R, Pluyms RJ, Wouters EF. Physiologic effects of nutritional support and anabolic steroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A placebo-controlled randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1268-74.
21. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. *Ann Intern Med* 1980; 93: 391-8.
22. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party. *Lancet* 1981; 1: 681-6.
23. Sánchez AL, Cornudella R, Estopa MR, Molinos ML, Servera PE. [Guidelines for indications and use of domiciliary continuous oxygen (DCO) therapy. SEPAR guidelines]. *Arch Bronconeumol* 1998; 34: 87-94.
24. Snider GL. Enhancement of exercise performance in COPD patients by hyperoxia: a call for research. *Chest* 2002; 122: 1830-6.

25. Hill NS. Noninvasive ventilation for chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Care* 2004; 49: 72-87.
26. Wijkstra PJ. Non-invasive positive pressure ventilation (NIPPV) in stable patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Med* 2003; 97: 1086-93.
27. Casanova C, Celli BR, Tost L, Soriano E, Abreu J, Velasco V, Santolària F. Long-term controlled trial of nocturnal nasal positive pressure ventilation in patients with severe COPD. *Chest* 2000; 118: 1582-90.
28. Gay PC, Hubmayr RD, Stroetz RW. Efficacy of nocturnal nasal ventilation in stable, severe chronic obstructive pulmonary disease during a 3-month controlled trial. *Mayo Clin Proc* 1996; 71: 533-42.
29. Strumpf DA, Millman RP, Carlisle CC, Grattan LM, Ryan SM, Erickson AD, Hill NS. Nocturnal positive-pressure ventilation via nasal mask in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1234-9.
30. Clini E, Sturani C, Porta R, Scarduelli C, Galavotti V, Vitacca M, Ambrosino N. Outcome of COPD patients performing nocturnal non-invasive mechanical ventilation. *Respir Med* 1998; 92: 1215-22.
31. Meecham Jones DJ, Paul EA, Jones PW, Wedzicha JA. Nasal pressure support ventilation plus oxygen compared with oxygen therapy alone in hypercapnic COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 538-44.
32. Cooper JD. The history of surgical procedures for emphysema. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 312-9.
33. Ware JH. The National Emphysema Treatment Trial-how strong is the evidence?[comment]. *New England Journal of Medicine* 2003; 348: 2055-6.
34. Yusef RD, Littenberg B. Integrating survival and quality of life data in clinical trials of lung disease: the case of lung volume reduction surgery. *Chest* 2005; 127: 1094-6.
35. Ramsey SD, Berry K, Etzioni R, Kaplan RM, Sullivan SD, Wood DE, National Emphysema Treatment Trial Research Group. Cost effectiveness of lung-volume-reduction surgery for patients with severe emphysema [see comment]. *New England Journal of Medicine* 2003; 348: 2092-102.
36. Bennett LE, Keck BM, Daily OP, Novick RJ, Hosenpud JD. Worldwide thoracic organ transplantation: a report from the UNOS/ISHLT International Registry for Thoracic Organ Transplantation. *Clinical Transplants* 2000; 31-44.
37. 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: 24-7.
38. Varela A, Álvarez KA, Roman A, Ussetti P, Zurbano F. [SEPAR (Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery) Guidelines. Lung transplantation]. *Arch Bronconeumol* 2001; 37: 307-15.

# La EPOC. Una enfermedad con manifestaciones sistémicas

J.L. Izquierdo Alonso

*Servicio de Neumología, Hospital Universitario, Guadalajara*

## INTRODUCCIÓN

La EPOC se define como un proceso que cursa con obstrucción crónica y poco reversible al flujo aéreo, causada fundamentalmente por una reacción inflamatoria anómala frente al humo del tabaco<sup>1</sup>. En España, la EPOC es la 5ª causa de mortalidad, con una tasa global estimada de 33 casos por 100.000 habitantes, que se eleva a 176 por cien mil habitantes mayores de 75 años. La EPOC genera un gran carga económica ya que supone el 35% de las consultas externas de neumología y el 10% en Atención Primaria. Aunque se rectifiquen las tasas de tabaquismo actuales, es de esperar que la mortalidad por EPOC duplique las cifras actuales en los próximos 20 años. Esto hará que la importancia de la EPOC, tanto en términos absolutos como relativos, sea aún mayor. De hecho, aunque se está confirmando un descenso de mortalidad por problemas cardiovasculares y cerebrovasculares, la mortalidad por EPOC aumentó un 71% entre 1966 y 1995<sup>2-4</sup>.

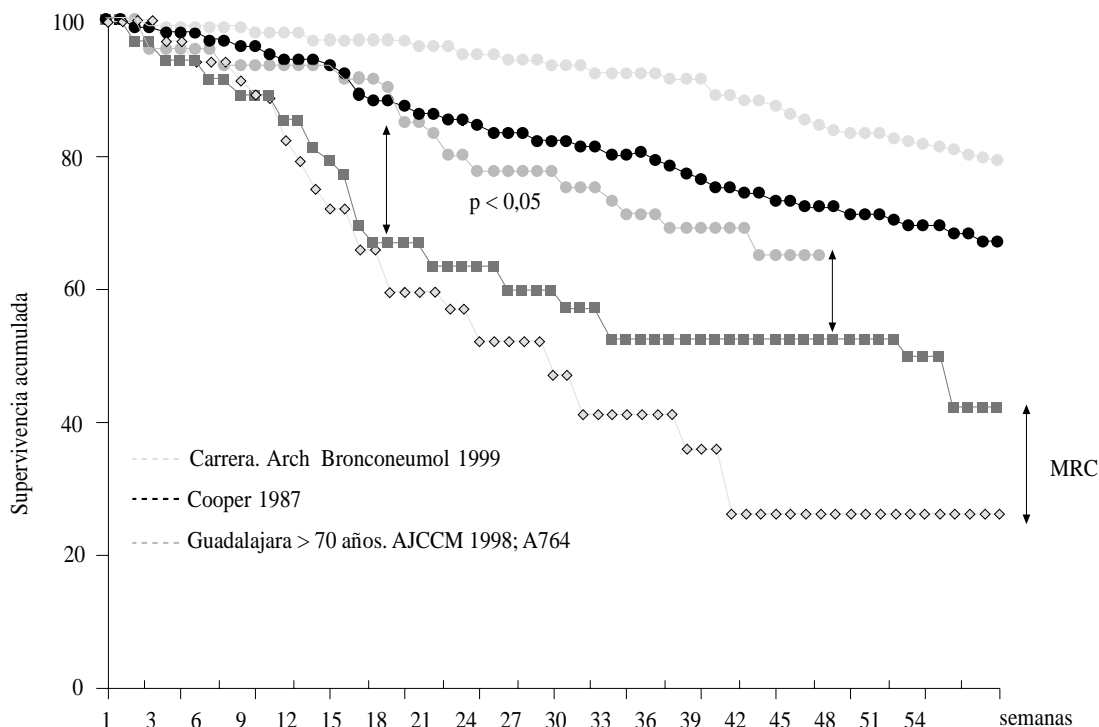
Durante los últimos años, numerosos estudios nacionales e internacionales nos han permitido conocer mejor la situación de la EPOC. El estudio IBERPOC ha demostrado una prevalencia de EPOC en España del 9,1% en sujetos entre 40 y 69 años. Un aspecto muy importante de este estudio es que gran parte de los pacientes con EPOC no habían sido diagnosticados previamente. Esto es importante porque no detectar a estos pacientes impide instaurar medidas activas para abordar el tratamiento de la enfermedad e impedir que el paciente llegue a una situación irreversible y grave de su proceso. Además, si la EPOC presenta manifestaciones sistémicas y éstas participan en la aparición de comorbilidades, su detección precoz podría influir en el curso evolutivo del paciente, como ocurre con otros factores de riesgo como la hipertensión o la diabetes. Hasta la fecha, éste manejo inadecuado de la EPOC que, en la mayor parte de los casos se limitaba a un control de síntomas en las fases avanzadas del trastorno, se debe a que durante muchos años, se la consideró como una enfermedad irreversible, en la cual los pulmones estaban destruidos y, por tanto, existían pocas esperanzas terapéuticas, salvo el tratamiento con oxígeno cuando el paciente llegaba a fases finales y presentaba insuficiencia respiratoria. Afortunadamente, durante los últimos años se está empezando a superar esta corriente nihilista. De este modo, series recientes con abordajes terapéuticos más activos, han tenido mejores supervivencias, lo cual indica que

si tratamos bien todos los frentes del paciente con EPOC podemos llegar a mejorar su mortalidad (Fig. 1). En este mismo sentido, si tenemos fármacos que han demostrado su eficacia para reducir las exacerbaciones, para mejorar su calidad de vida, para mejorar la tolerancia al esfuerzo, etc., parece lógico pensar que este tipo de medidas tienen que traducirse no sólo en una mejora en la calidad de vida, sino también en la cantidad de vida. Pero un aspecto muy relevante que hay que tener en cuenta es que los pacientes con EPOC no sólo mueren de insuficiencia respiratoria. Desafortunadamente, no es fácil conocer las causas de mortalidad en pacientes con EPOC dada la limitada fiabilidad de los registros de defunción, en los cuales tiende a infraestimarse la contribución de la EPOC<sup>5</sup>. En el estudio de Soriano et al., en el que se analizaba la supervivencia de estos pacientes usando bases de datos del Reino Unido, las causas de muerte fueron de origen respiratorio en el 33,8%, por cáncer en el 16,1%, y de origen cardiovascular en el 24,4%<sup>6</sup>. Si el componente sistémico de la EPOC tiene un impacto negativo a nivel extrapulmonar, un adecuado manejo clínico desde las fases más precoces podría, no sólo mejorar los síntomas respiratorios, sino también reducir posibles complicaciones sistémicas. Este concepto permite plantear nuevos enfoques terapéuticos cuyo objetivo va mucho más allá que una simple mejoría en el FEV<sub>1</sub>. Apoyando esta línea de trabajo, numerosas series han descrito una asociación entre EPOC y cardiopatía isquémica, independiente del grado de tabaquismo, que podría explicarse por los cambios inflamatorios sistémicos que se observan en la EPOC. Esta hipótesis sugiere que el control de la inflamación pulmonar y sistémica que se observa en estos pacientes, puede reducir las complicaciones a otros niveles. De este modo podría justificarse, al menos en parte, la reducción en la mortalidad que se ha observado con el uso de corticoides inhalados. Esta nueva visión de las EPOC hará que los próximos años vengamos determinados por la identificación de nuevos marcadores biológicos de la inflamación (PCR, etc.) o mediadores que pueden participar en el daño pulmonar y extrapulmonar y nos permitirá aplicar estos conceptos a fases más precoces del proceso, ya que hasta la fecha las complicaciones extrapulmonares han estado asociadas a fases muy evolucionadas.

## COMPONENTE SISTÉMICO DE LA EPOC

A diferencia de otros procesos relativamente bien caracterizados como el asma bronquial, la EPOC es un trastorno heterogéneo ya que sus lesiones pueden afectar de forma variable a las

**Correspondencia:** José Luis Izquierdo, Servicio de Neumología, Hospital Universitario, C/ Donantes de Sangre s/n, Guadalajara 109902



**Figura 1.** : Los estudios NOT y MRC demostraron hace más de 20 años un incremento en la supervivencia de los pacientes con EPOC. La administración de oxígeno obtiene estos resultados actuando sobre las complicaciones sistémicas derivadas de la insuficiencia respiratoria. Series más recientes han confirmado una mejoría adicional en la supervivencia global en los últimos años. Estudios en marcha, como el TORCH nos permitan conocer si esta mejoría se debe exclusivamente a factores relacionados directamente con la lesión pulmonar o con patologías condicionadas por el componente sistémico de la EPOC.

vías aéreas y al parénquima pulmonar. Aunque las principales líneas de investigación se han centrado en estas alteraciones, responsables de la obstrucción crónica al flujo aéreo, las manifestaciones clínicas y, posiblemente la patogénia, podrían no depender exclusivamente de los cambios inflamatorios y estructurales que acontecen en el pulmón. De hecho, se ha propuesto que ciertas lesiones que pueden observarse en la EPOC podrían estar mediadas por mecanismos hematógenos<sup>7</sup>. Adicionalmente, y de forma especialmente evidente en fases avanzadas de la enfermedad, es posible observar manifestaciones sistémicas que participan en modificar el fenotipo de la enfermedad<sup>8,9</sup>.

La normativa GOLD, hace referencia a los efectos sistémicos de la EPOC, basándose en la presencia de estrés oxidativo, incremento de citocinas circulantes y activación de células circulantes. Desde un punto de vista clínico, los efectos sistémicos (disfunción muscular esquelética, etc.) contribuyen a limitar la capacidad al ejercicio de estos pacientes, favorecen el deterioro de su estado de salud y su presencia se traduce en un peor pronóstico<sup>10</sup>. Aunque los criterios de estadificación de EPOC establecidos por GOLD siguen estando basados en el FEV<sub>1</sub>, en sus recomendaciones ya se ha incorporado el estudio de los valores gasométricos y de los síntomas<sup>11</sup>. Más recientemente, la importancia de las manifestaciones sistémicas de la EPOC ha quedado ratificada en la definición de EPOC de la normativa ERS/ATS<sup>12</sup>.

En la práctica clínica, es habitual encontrar pacientes EPOC que, con valores similares de FEV<sub>1</sub>, presentan diferentes patrones de deterioro funcional, diferentes manifestaciones clínicas, un número

variable de exacerbaciones y distinta calidad de vida. Parte de esta variabilidad podría estar relacionada con las manifestaciones sistémicas de la enfermedad, que no pueden ser valoradas de forma adecuada con el FEV<sub>1</sub>. Este aspecto ha sido confirmado recientemente por Celli et al.<sup>13</sup>. Estos autores han propuesto un nuevo sistema de estadificación que incorpora, además del FEV<sub>1</sub>, el grado de disnea, el test de marcha en 6 minutos y el índice de masa corporal. Esta tipificación, que rescata dos parámetros (la distancia caminada en seis minutos y el índice de masa corporal) que evidencian los efectos sistémicos de la enfermedad, es mejor que el FEV<sub>1</sub> a la hora de predecir el riesgo de muerte en estos pacientes.

Aunque actualmente nadie discute la existencia de “un componente sistémico de la EPOC” aún existen múltiples interrogantes sobre su importancia real en el curso evolutivo de la enfermedad, se necesitan estudios que clarifiquen si estos fenómenos participan en la progresión de la enfermedad o si son consecuencias de la misma, en muchos casos favorecidos por factores colaterales como el sedentarismo o la presencia de insuficiencia respiratoria. Tampoco se conoce cómo interaccionan los trastornos sistémicos y los localizados en el pulmón y cual es su papel en la aparición de complicaciones.

### ESTRÉS OXIDATIVO E INFLAMACIÓN SISTÉMICA EN LA EPOC

Una de las teorías propuestas para explicar la patogenia de la EPOC es la existencia de un desbalance entre oxidantes y an-

tioxidantes a nivel pulmonar<sup>14</sup>. Este desbalance también puede observarse a nivel sistémico. La principal fuente de compuestos oxidantes son los leucocitos que existen en sangre periférica y en los espacios aéreos, y los contaminantes ambientales, en especial, del humo del tabaco<sup>15</sup>. Esta carga oxidativa, unida a la que procede de los neutrófilos secuestrados en la vasculatura pulmonar produce un descenso en la capacidad antioxidante plasmática en fumadores y en pacientes con EPOC agudizado<sup>16</sup>.

Los pacientes con EPOC presentan estrés oxidativo en su circulación sistémica, que se hace especialmente manifiesto durante las exacerbaciones<sup>17,18</sup>. Sin embargo, a pesar de que se han descrito múltiples datos apoyando la existencia de estrés oxidativo sistémico, no se ha podido demostrar de forma convincente una relación causal entre el deterioro funcional y la capacidad antioxidante, tanto en fumadores como en pacientes con EPOC<sup>19</sup>. Sí se ha demostrado una relación causal entre el estrés oxidativo y la aparición de disfunción muscular esquelética, lo que apoya su participación en las manifestaciones sistémicas de la enfermedad<sup>20</sup>.

La importancia de la inflamación en la EPOC viene refrendada porque habitualmente existe una relación directa entre la severidad de la enfermedad y la intensidad de la respuesta inflamatoria. Un aspecto especialmente relevante es que la inflamación pulmonar persiste después del abandono del tabaco. De forma característica, en la EPOC va a existir un aumento de neutrófilos, macrófagos y linfocitos CD8 en diversas partes de las vías aéreas y/o parénquima. Durante la exacerbación se ha descrito un aumento de eosinófilos. En la sangre periférica de pacientes con EPOC, numerosos estudios han demostrado alteraciones en varias células inflamatorias, especialmente en neutrófilos y linfocitos. Los neutrófilos de estos pacientes presentan una mayor capacidad proteolítica y quimiotáctica. Además *in vitro* producen más compuestos oxidantes, tanto en situación basal como tras estimulación.

A diferencia de lo que ocurre en el pulmón, donde es característico encontrar un cociente CD4+/CD8+ reducido, los resultados en sangre periférica son muy heterogéneos entre sujetos fumadores, controles sanos o pacientes con EPOC. También se han descrito disfunciones en la actividad citocromo oxidasa de los linfocitos, pero su importancia real no está establecida<sup>21</sup>.

Además del componente celular, existen mediadores liberados por las células inflamatorias activadas, que junto al estrés oxidativo contribuyen a amplificar esta respuesta. El perfil de citocinas más característico del esputo de los pacientes con EPOC está caracterizado por un incremento en los niveles de IL-6, IL-1beta, TNF-alfa e IL8. En lavado broncoalveolar se ha descrito un incremento de estos mediadores en fumadores respecto a no fumadores<sup>22</sup>. En sangre periférica de pacientes con EPOC, diversos estudios han descrito un incremento de citocinas circulantes o proteínas que actúan como reactantes de fase aguda<sup>23</sup>. Los hallazgos más consistentes son un incremento de compuestos proinflamatorios como el TNF-alfa (y sus receptores TNFR-55 y TNFR-75), la interleucina 8, y la interleucina 6. Durante el curso evolutivo, los procesos inflamatorios alcanzan una dimensión sistémica y afectan territorios extra-pulmonares como la musculatura esquelética, contribuyendo al deterioro de la actividad física y de la calidad de vida. No se conoce si el incremento en estos mediadores depende de una acción directa del tabaco, si proceden del componente inflamatorio pulmonar o si son una simple consecuencia de la EPOC. A pesar de estos interrogantes algunos mediadores de inflamación podrían ser marcadores de gravedad (IL-



**Figura 2.** Hasta la fecha, las complicaciones sistémicas de la EPOC (desnutrición, hipoxemia, etc) se han asociado a fases muy evolucionadas de la enfermedad. El reto actual es conocer si el componente sistémico puede ser clínicamente relevante desde fases iniciales del trastorno.

8) o de la disfunción muscular (TNF-alfa), aunque de momento son hipótesis de trabajo que necesitan ser contrastadas.

## EPOC Y DESNUTRICIÓN

La pérdida de peso no intencionada es frecuente en pacientes con EPOC, especialmente en aquellos con grave obstrucción al flujo aéreo e insuficiencia respiratoria (Fig. 2). La prevalencia de un estado nutricional comprometido en pacientes con EPOC ha sido valorada utilizando diversos parámetros antropométricos y bioquímicos. Sin embargo, esta prevalencia no se conoce con exactitud ya que no hay un único índice de malnutrición ni una definición universalmente aceptada. Además, la mayoría de las medidas empleada pueden estar influenciadas, no sólo por la existencia de un balance energético crónico negativo, sino por otros factores, incluyendo la presencia de enfermedades asociadas. Esto hace que la prevalencia de depleción nutricional en pacientes con EPOC sea muy variable en la literatura. Además, por razones aún no aclaradas, en España, datos nuestros del estudio IDENTEPOC (datos no publicados) y dos trabajos recientes<sup>24,25</sup> han demostrado que la prevalencia del síndrome de bajo peso es menor en nuestro entorno geográfico que en países del norte de Europa y EE.UU. Aunque se han propuesto diversas teorías para justificar estas diferencias, la explicación más probable estaría relacionada con estilos de vida, ya que esta diferencia se mantiene con poblaciones afines a la nuestra, como es la población francófona de Québec.

La etiología de la malnutrición en pacientes con EPOC no está bien establecida. La pérdida de masa muscular es el principal mecanismo de pérdida de peso en pacientes con EPOC. Independientemente del mecanismo responsable, este fenómeno tiene gran importancia por sí mismo, ya que es un factor pronóstico independiente del grado de obstrucción al flujo aéreo, es reversible, y tiene un gran impacto en la calidad de vida de estos pacientes. Teóricamente, entre las causas potenciales se encuentran el déficit de ingesta, el aumento del consumo energético y la existencia de anomalías en la función gastrointestinal. Aunque no faltarían explicaciones teóricas para justificar una menor ingesta calórica, diversos estudios han demostrado que en pacientes con EPOC el aporte energético era equivalente o incluso superior que los requerimientos diarios estimados.

Cuando se ha medido el gasto energético en reposo utilizando métodos de calorimetría indirecta, se ha observado un incremento medio en relación al teórico, estimado por la ecuación de Harris Benedict. También se ha observado que cuando se ajusta ese parámetro para la masa libre de grasa, los valores siguen siendo significativamente más altos en estos enfermos que en los sujetos control, incluso en el grupo de pacientes con pérdida de peso. Esta situación no se observa en sujetos sanos con bajo peso corporal. Una posible causa del aumento del gasto energético es el incremento del trabajo de los músculos respiratorios. La hiperinsuflación que se produce en estos pacientes hace que los músculos ventilatorios estén en una situación desventajosa para su contracción y, en consecuencia, generan menores presiones. Esta contracción muscular ineficaz se traduce en un mayor consumo de oxígeno y nutrientes y en una mayor probabilidad de desarrollar fatiga. En pacientes con EPOC no se ha demostrado que exista una malabsorción significativa, aunque pueden existir trastornos digestivos inespecíficos. Como se comentó previamente, la respuesta inflamatoria sistémica también puede contribuir a la pérdida de peso en enfermos con EPOC.

Un pobre estado nutricional puede producir importantes efectos adversos, no sólo a nivel de músculos periféricos, sino también a nivel toracopulmonar, al empeorar la función de los músculos respiratorios, la conducción del impulso ventilatorio, y los mecanismos de defensa pulmonar, efectos que pueden contribuir al deterioro de una función pulmonar ya comprometida

### **EPOC Y DISFUNCIÓN MUSCULAR**

La disfunción muscular esquelética es un trastorno relativamente frecuente que puede llegar a afectar al 50% de los pacientes con EPOC grave.

Los hallazgos patológicos que pueden observarse en la musculatura esquelética de los pacientes con EPOC pueden deberse a pérdida de masa muscular o a un funcionamiento anormal del músculo, cuyo origen puede ser intrínsecamente muscular o consecuencia de alteraciones externas al mismo<sup>26</sup>.

En situaciones de aporte calórico inadecuado o como respuesta a diversos estímulos (infección, acidosis) se produce una ruptura de proteínas celulares, especialmente en los músculos, cuyo objetivo es proporcionar aminoácidos esenciales para la síntesis proteica y el metabolismo energético. Esta situación origina una gran pérdida de proteínas musculares, mientras que el grado de repercusión en otros órganos es notablemente menor. Esta pérdida selectiva de musculatura esquelética, especialmente en miembros inferiores, ha sido confirmada en pacientes con EPOC. En este sentido, se ha demostrado una buena correlación entre el nivel de "masa magra" y el área transversal de las fibras musculares obtenidas por biopsia.

El mecanismo por el que se produce este proceso aún no es bien conocido, pero se ha sugerido una acción directa de varios mediadores. Posiblemente el más conocido sea el TNF-alfa. Li et al. han descrito que el TNF-alfa tiene un efecto directo en la diferenciación celular del músculo esquelético. Estos autores demostraron que con concentraciones similares a las que pueden medirse en pacientes con EPOC, el TNF-alfa estimulaba una reducción en el contenido total de proteínas y producía una pérdida en el contenido de cadenas pesadas de miosina. También obtuvieron que el TNF-alfa estimulaba la vía de la Ubiquitin-proteasoma, que es la vía que utilizan la mayoría de las proteínas celulares en su degradación<sup>26-28</sup>.

Además de los trastornos en el aporte energético o en el balance anabólico/catabólico, la disfunción muscular puede producirse como resultado de una disminución en el número de fibras o por cambios en la regulación de la diferenciación del músculo esquelético. De nuevo el TNF-alfa podría estar involucrado en este proceso.

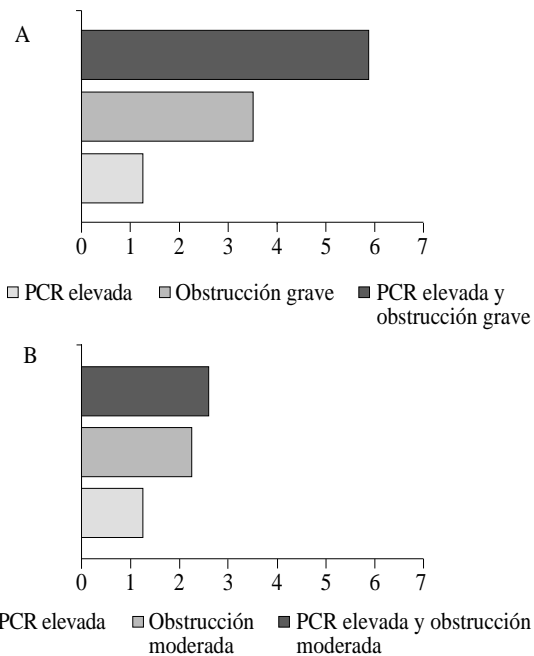
La muerte celular programada o apoptosis puede ser otro mecanismo implicado en la reducción de células musculares. En sujetos normales, la apoptosis es un mecanismo fisiológico que participa en el control del volumen muscular. Datos preliminares sugieren que los pacientes con EPOC que pierden peso presentan un grado elevado de apoptosis en los músculos esqueléticos. Este fenómeno no es exclusivo de la EPOC, ya que puede verse en otros procesos como el SIDA o la insuficiencia cardíaca. En pacientes con enfermedad avanzada, ciertos factores exógenos como la hipoxia tisular, el sedentarismo o la presencia de trastornos electrolíticos pueden ser claves en la aparición de disfunción muscular esquelética.

La síntesis de proteínas es un proceso que consume energía. Por este motivo se necesita un aporte continuo de oxígeno. En situaciones de hipoxia crónica la síntesis de proteínas se inhibe en el músculo esquelético dando lugar a una pérdida de aminoácidos y de fibras musculares. En pacientes con EPOC se va a producir un descenso en la proporción de fibras tipo I y un incremento relativo de fibras tipo II, indicando un cambio relativo del metabolismo oxidativo al metabolismo glicolítico<sup>29</sup>.

Cuando el paciente se encuentra en fases avanzadas, la disnea puede ser invalidante, limitando la actividad física que realizan estos pacientes. El resultado de esta inactividad es la aparición de una atrofia muscular, que se traduce en una disminución de la fuerza máxima que es capaz de generar y de la resistencia a la fatiga. Los trastornos electrolíticos (disminución del calcio, fósforo, magnesio o potasio) pueden aparecer con relativa frecuencia, especialmente en las fases más evolucionadas de la enfermedad. Dada la escasa reserva funcional que presentan estos pacientes, su corrección puede ser determinante en ciertas situaciones de fallo respiratorio.

### **RESPUESTA INMUNE EN LA EPOC**

Durante muchos años, el componente inflamatorio de la EPOC se ha focalizado en los neutrófilos y sus elastasas, y en los macrófagos y sus metaloproteasas. A pesar de su gran popularidad, esta teoría proteasa-antiproteasa no ha permitido explicar la mayor parte de los eventos que suceden en la EPOC. Más recientemente se ha descrito la presencia de linfocitos T en la pared bronquial y alveolar de pacientes fumadores con EPOC. Adicionalmente, los linfocitos B del tejido linfoideo del bronquio están aumentados en fumadores y en pacientes con EPOC, y el hábito tabáquico se asocia con la proliferación de las células presentadoras de antígenos en el epitelio respiratorio. Estos hallazgos han sido consistentes en diversas series. Sobre estas observaciones, recientemente se ha propuesto un nuevo planteamiento por el cual la perpetuación de la inflamación y los cambios destructivos que se observan en los pacientes con EPOC podrían estar mediados, al menos en parte, por fenómenos de autoinmunidad<sup>30-31</sup>. De este modo se justificaría la presencia de linfocitos en el pulmón, que sólo se explica por la existencia de un estímulo a dicho nivel. Según esta teoría, existía un proceso de autopropagación de la enfermedad que impedirá la resolución de la inflamación. Este mecanismo, que podría tener un componente sistémico similar al



**Figura 3.** La EPOC cursa con elevación de mediadores inflamatorios y del estrés oxidativo que pueden ser relevantes en la patogenia de patologías muy prevalentes como la cardiopatía isquémica o las patologías vasculares cerebrales. Este riesgo aumentado puede detectarse incluso en fases relativamente precoces. (modificado de cita 34).

de otras enfermedades autoinmunes, estaría modulado por el tabaco, por la colonización bronquial bacteriana, por infecciones víricas y/o por factores ambientales externos.

A favor de esta teoría tendríamos algunos datos preliminares que sugieren que en pacientes con EPOC podría existir una respuesta inmune anómala por un defecto en la selección, regulación o muerte de células inmunológicas o por la generación de nuevos antígenos. Sin embargo, a pesar de lo novedoso del tema y de que existan ciertas similitudes entre la EPOC y otras enfermedades inmunológicas como la artritis reumatoidea, hoy por hoy sólo se trata de una hipótesis de trabajo.

### RIESGO VASCULAR EN LA EPOC

Según el último informe del Instituto Nacional de Estadística de diciembre de 2004, la mortalidad por enfermedades cardiovasculares permanece como la primera causa de fallecimiento en España, representando el 34,1 por ciento total de defunciones. En concreto, las enfermedades isquémicas del corazón (infarto agudo de miocardio y angina de pecho) encabezan la lista, con 39.400 fallecidos. La inflamación de la pared arterial se ha consolidado como un mecanismo etiopatogénico implicado en el desarrollo y la inestabilización del proceso aterogénico. Actualmente se considera a la arteriosclerosis como una enfermedad inflamatoria.

La EPOC es un factor de riesgo importante en la presentación de arteriosclerosis<sup>32</sup>. Incluso leves reducciones del flujo aéreo se asocian con un mayor riesgo de cardiopatía isquémica, accidentes cerebrovasculares y muertes súbitas cardiacas, independientemente de otros factores de riesgo. De hecho, la presencia de una pobre función pulmonar es un factor predictivo de mortalidad ge-

neral y de mortalidad por cardiopatía mejor que otros factores de riesgo más populares como el colesterol sérico.

Hasta la fecha se han publicado numerosos estudios en los que se describen incrementos de diversos mediadores en sangre periférica. Sin embargo, sólo recientemente se ha prestado atención a dos factores (fibrinógeno y, especialmente, PCR) que pueden ser importantes en el curso de la enfermedad. La evidencia acumulada hasta el momento sugiere que la PCR de alta sensibilidad es un factor predictivo de riesgo cardiovascular, tanto en pacientes con enfermedad coronaria como en sujetos aparentemente sanos. De hecho, la PCR es un predictor de riesgo más importante que los valores de colesterol unido a proteínas de baja densidad y añade valor pronóstico al de la escala convencional de Framingham<sup>33</sup>.

En un estudio reciente sobre 6.629 sujetos Sin et al.<sup>34</sup> han descrito un vínculo entre la EPOC y las enfermedades cardiovasculares ligada al componente inflamatorio sistémico de estos pacientes. A diferencia de otros estudios limitados por un número escaso de sujetos, esta gran serie ha podido demostrar la presencia de inflamación sistémica incluso en pacientes con obstrucción leve-moderada (FEV<sub>1</sub> entre el 50 y 80%). Estos datos pueden explicar porqué incluso pequeñas reducciones del flujo aéreo producen un incremento de 2-3 veces en el riesgo de morbilidad y mortalidad por patología cardiovascular. Este estudio resalta la importancia de la PCR como factor de riesgo ya que el riesgo de cardiopatía isquémica se duplica cuando adicionalmente existe un incremento de PCR. Por otro lado, el fibrinógeno sérico puede favorecer la arteriosclerosis aumentando la viscosidad sanguínea y actuando como cofactor de la agregación plaquetaria (Fig. 3).

La PCR ejerce multitud de efectos en la biología endotelial, favoreciendo un fenotipo proinflamatorio y proaterogénico. La PCR disminuye la transcripción de la óxido nítrico sintetasa endotelial, aumenta los valores de endotelina 1 y promueve la expresión de moléculas de adhesión endotelial (ICAM-1, VCAM-1) y de proteínas quimiotácticas (MCP-1). Resultados de estudios preliminares sugieren que la PCR también activa la vía de señalización del factor de transcripción nuclear kappa B (NF-κB) en las células endoteliales, disminuyendo la diferenciación y supervivencia de las células progenitoras endoteliales. Los efectos proaterogénicos de la PCR no quedan limitados a la afectación endotelial, ya que aumenta la expresión del receptor de la angiotensina tipo 1 en las células musculares lisas, promoviendo su proliferación y migración, así como la producción de radicales libres de oxígeno.

Dado que los corticoides orales o inhalados son eficaces en reducir los niveles séricos de PCR en pacientes con EPOC<sup>35</sup>, estos hallazgos son sumamente interesantes, ya que permitirían justificar el uso de fármacos antiinflamatorios, no sólo en base a parámetros pulmonares (Tabla I). Además, si los ensayos clínicos lo confirman se abriría la puerta a otros fármacos con acción antiinflamatoria (estatinas, etc.).

### CONCLUSIÓN

Actualmente existen sólidas evidencias que permiten asumir la existencia de afectación sistémica en la EPOC<sup>36</sup>. También se ha sugerido que su presencia es un factor de riesgo para la aparición de múltiples complicaciones como la arteriosclerosis, caquexia, anorexia, osteoporosis y disfunción muscular esquelética. Sin embargo es necesario determinar cual es su papel en la aparición de complicaciones o en el deterioro funcional de los pacientes con

**TABLA I.** Porcentaje de cambio tras 2 semanas de tratamiento

	Placebo	Fluticasona	Prednisona	p
PCR%	-7,6	-50,3	-62,9	0,03
MCP-1%	0,3	-6,1	-10,5	0,53
IL-6%	5,0	-26,1	14,2	0,59
FEV <sub>1</sub> %	2,1	0,3	5,2	0,58

*En pacientes con EPOC, el tratamiento con corticoides (inhalados o sistémicos) es capaz de reducir la concentración de ciertos mediadores, como la PCR, que son clave en la patogenia de las enfermedades vasculares. Aunque actualmente sólo es una hipótesis, este mecanismo podría explicar, al menos en parte, el efecto favorable del tratamiento sobre variables extrapulmonares que pueden ser importantes en la morbilidad y mortalidad de estos pacientes. Modificado de cita 35.*

EPOC. De momento no es posible responder esta cuestión ya que la mayor parte de los estudios presentan importantes limitaciones metodológicas. Si en un futuro se confirman estas hipótesis, no sólo se habría avanzado en un mejor conocimiento de la patogenia de la enfermedad, si no que se abrirían las puertas a nuevas estrategias terapéuticas que, atenuando el componente inflamatorio y el estrés oxidativo, podrían modificar el riesgo de desarrollar EPOC y/o sus complicaciones.

## BIBLIOGRAFÍA

- Barberà JA, Peces-Barba G, Agustí AG, Izquierdo JL, Monsó E, Montemayor T, et al. Guía clínica para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Arch Bronconeumol 2001; 37: 297-316. Izquierdo JL. The Burden of COPD in Spain: Results from the confronting survey. Respiratory Medicine 2003; 97: S61-S69.
- Izquierdo JL, De Miguel J. Economic Impact of pulmonary drugs on direct costs of stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Journal of COPD 2004; 1: 215-23.
- Izquierdo Alonso JL, Jiménez de Castro D. Presente y futuro en el tratamiento de la EPOC. Arch Bronconeumol 2001; 37: 34-81.
- Izquierdo Alonso JL. EPOC y asma. Arch Bronconeumol 2001; 37: 1-2.
- Hansell AL, Walk JA, Soriano JB. What do chronic obstructive pulmonary disease patients die from? A multiple cause coding analysis. Eur Respir J 2003; 22: 809-14.
- Soriano JB, Vestbo J, Pride NB. Survival in COPD patients after regular use of fluticasone propionate and salmeterol. Eur Respir J 2003; 22: 559-60.
- Kim WD, Eidelman D, 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: 1385-90.
- Schools AM, Soeters PB, Dingemans AM, et al. Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation. Am Rev Respir Dis 1993; 147: 1151-6.
- Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. Thorax. 2004; 59: 574-80.
- Wouters EFM, Creutzberg EC, Schools AM. Systemic effects in COPD. Chest 2002; 121: 127s-130s.
- Pauwels RA, Buist AS, Calverley PMA, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD) workshop summary. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 1256-76.
- 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 2004; 23: 932-46.
- Celli BR, Cote CG, Marín JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al. The body mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2004; 350: 1005-12.
- Repine JE, Bast A, Lankhorst I and the Oxidative Stress Study Group. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1997; 156: 341-57.
- Pryor WA, Stone K. Oxidants in cigarette smoke. Radicals, hydrogen peroxide, peroxyoxynitrate, and peroxyoxynitrite. Ann N Y Acad Sci. 1993; 28, 686: 12-27.
- Rahman I, Swarska E, Henry M, Stolk J, MacNee W. Is there any relationship between plasma antioxidant capacity and lung function in smokers and in patients with chronic obstructive pulmonary disease? Thorax 2000; 55: 189-93).
- Rahman I, Morrison D, Donaldson K, MacNee W. Systemic oxidative stress in asthma, COPD, and smokers Am J Respir Crit Care Med 1996; 154: 1055-60.
- Rahman I, Swaska E, Henry M, Stilk J, MacNee W. Is there any relationship between plasma antioxidant capacity and lung function in smokers and in patients with chronic obstructive pulmonary disease?. Thorax 2000; 55: 189-93.
- Malo O, Sauleda J, Busquets X, Miralles C, Agustí AG, Noguera A. Systemic inflammation during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease Arch Bronconeumol 2002; 38: 172-6.
- Reid MB, Shoji T, Moody MR, Entman ML Reactive oxygen in skeletal muscle. II. Extracellular release of free radicals. J Appl Physiol 1992; 73: 1805-9.
- Agusti AG, Noguera A, Sauleda J, Sala E, Pons J, Busquets X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 2003; 21: 347-60.
- Chung KF. Cytokines in chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 2001; 18 (Suppl 34): 50s-59s.
- Wouters EF, Creutzberg EC, Schols AM. Systemic effects in COPD. Chest 2002; 121: 127S-30S.
- Soler JJ, Sánchez L, Román, P, Martínez MA, Perpiñá M. Prevalencia de la desnutrición en pacientes ambulatorios con enfermedad pulmonar obstructiva estable. Arch Bronconeumol 2004; 40: 250-8.
- Coronell C, Orozco-Levi M, Ramírez-Sarmiento A, Martínez-Llorens J, Broquetas J, Gea J. Síndrome de bajo peso asociado a la EPOC en nuestro medio. Arch Bronconeumol 2002; 38: 580-4.
- Agustí AG, Sauleda J, Morlá M, Miralles C, Busquets X. Disfunción muscular esquelética de la EPOC. Mecanismos celulares. Arch Bronconeumol 2001; 37: 197-205.
- Gosker HR, Engelen MP, van Mameren H, van Dijk PJ, van der Vusse GJ, Wouters EF, et al. Muscle fiber type IIX atrophy is involved in the loss of fat-free mass in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Clin Nutr 2002; 76: 113-9.
- Li YP, Reid MB. NF-kappaB mediates the protein loss induced by TNF-alpha in differentiated skeletal muscle myotubes. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2000; 279: 1165-70.
- Wouters EF. Chronic obstructive pulmonary disease. 5: systemic effects of COPD. Thorax 2002; 57: 1067-70.

30. Cosio MG. Autoimmunity, T-cells and STAT-4 in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2004; 24: 3-5.
31. Agusti A, MacNee W, Donaldson K, Cosio MG. Hypothesis: does COPD have a autoimmune component? *Thorax* 2003; 58: 832-4.
32. Schunemann HJ, Dorn J, Grant BJ, Winkelstein W Jr, Trevisan M. Pulmonary function is a long-term predictor of mortality in the general population: 29-year follow-up of the Buffalo Health Study. *Chest* 2000; 118: 656-64.
33. Arroyo-Espliguero R, Avanzas P, Kaski JC. Atherosclerotic coronary artery disease: usefulness of C-reactive protein for the identification of the vulnerable plaque and the vulnerable patient. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57: 375-8.
34. Sin DD, Man SF. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 2003; 25,107: 1514-9.
35. Sin DD, Lacy P, York E, et al. Effects of Fluticasone on Systemic Markers of Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 760-5.
36. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax* 2004; 59: 574-80.

## Asma de control difícil. ¿Siempre se trata de asma?

A. López Viña

*Servicio de Neumología, Hospital Puerta de Hierro, Madrid*

La mayoría de los pacientes con asma responden a dosis medias de corticoides inhalados como terapia única o en combinación con  $\beta_2$ -agonistas de acción prolongada, por lo que habitualmente se considera el asma una enfermedad fácilmente controlable. Pero hay un pequeño porcentaje, que en la literatura médica<sup>1,2</sup> se suele situar entorno al 5%, que mantiene síntomas persistentes, obstrucción espiratoria, necesidad de corticoides orales, visitas a urgencias u hospitalizaciones, a pesar de tomar dosis altas de corticoides inhalados y  $\beta_2$ -agonistas de acción prolongada, y en algunos casos incluso añadiendo esteroides orales. Estos pacientes, de alguna forma refractarios al tratamiento, son los que se considera que tienen un asma de control difícil (ACD).

Aunque son pocos en porcentaje, constituyen el grupo de asmáticos con mayor morbilidad, incluso con mayor riesgo de morir por la enfermedad y los que tienen mayor impacto en la utilización de recursos y en los gastos sanitarios tanto directos como indirectos<sup>3,4</sup>.

Para hacer el diagnóstico de ACD se utilizan diferentes criterios, siendo los de la ATS (Tabla I) los más universalmente aceptados. El diagnóstico se establece cuando coexisten los 2 criterios mayores, o bien uno de éstos junto con 2 de los menores. Hay dos prerequisites para aplicar estos criterios: el paciente tiene que tener un diagnóstico de certeza de asma y la causa de mal control no puede ser ajena a la propia enfermedad.

Es muy probable que estos criterios sean modificados en el futuro, ya que no parece razonable equiparar el uso de esteroides orales con esteroides inhalados en dosis altas como criterios mayores. De esta forma, un paciente tratado con fluticasona 1.500  $\mu\text{g}/\text{día}$  y salmeterol 100  $\mu\text{g}/\text{día}$  que se mantenga asintomático pero con un  $\text{FEV}_1$  de 79% respecto a los valores de referencia, cumple criterios de ACD y, paradójicamente, tiene un control aceptable de la enfermedad. Una posible solución sería considerar el segundo criterio mayor, el uso de corticoides inhalados en dosis altas junto con  $\beta_2$ -agonistas de acción prolongada.

La mayoría de pacientes con aparente asma de difícil control son falsos (están mal diagnosticados, tienen además otras enfermedades con síntomas similares, están mal tratados, tienen factores agravantes o no cumplen con el tratamiento). Por esta razón, la Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA)<sup>5</sup> divide el

ACD en dos tipos: el verdadero (cuando el control difícil es por la propia enfermedad) y el falso, cuando el paciente ni siquiera tiene asma o bien el asma no se controla por causas ajenas a la enfermedad.

Cuando se plantea un posible ACD, normalmente se hace cuando no se consigue el control de la enfermedad a pesar de un tratamiento de asma grave. La primera pregunta que debe plantearse en el procedimiento diagnóstico es: ¿tiene realmente asma? La respuesta en muchas ocasiones será negativa, ya que una causa frecuente de ACD falsa es que el diagnóstico de asma no sea correcto. Hay una larga lista de enfermedades que pueden confundirse con asma (Tabla II). Especialmente cuando el tratamiento estándar para el asma no produce mejoría, es necesario hacer un diagnóstico diferencial con estas enfermedades. En estas circunstancias, hacer el diagnóstico correcto de asma es extremadamente importante para evitar hacer daño al paciente con tratamientos que no mejoran su enfermedad.

Muchas de estas enfermedades respiratorias y no respiratorias son fáciles de diagnosticar con una anamnesis adecuada y con la realización de pruebas complementarias como radiografía de tórax, espirometría, prueba broncodilatadora, curvas flujo-volumen, difusión, prueba de metacolina, TC de tórax, IgE total, inmunoglobulinas, P-ANCA y TSH, u otras más específicas como manometría y pHmetría esofágica, test del sudor, fibrobroncoscopia, fibrolaringoscopia y TC de senos, todo ello realizado con un procedimiento diagnóstico que debería ser protocolizado<sup>6-9</sup>. Pero hay otras de más difícil diagnóstico y que se confunden con asma más frecuentemente, como la disfunción de las cuerdas vocales (DCV) y los desórdenes respiratorios funcionales.

Se estima que un 40% de los pacientes evaluados por asma refractarios tienen disfunción de cuerdas vocales<sup>10</sup>, por lo que es ésta una entidad que los neumólogos deben conocer bien.

### DISFUNCIÓN DE CUERDAS VOCALES

La DCV es una entidad clínica caracterizada por el movimiento paradójico de las cuerdas vocales durante la inspiración, la espiración o ambas, dando como resultado una disminución del flujo aéreo y, como consecuencia, unas manifestaciones clínicas que incluyen cambios en la calidad de la voz, sibilancias, estridor, jadeo o disnea al ejercicio, lo que hace que se confunda muy frecuentemente con asma<sup>11</sup>. La mayoría de los pacientes con DCV se tratan como si fuesen asmáticos y tardan en diagnosticarse entre 5 y 10 años. Durante este tiempo toman corticoides orales de

**Correspondencia:** Antolín López Viña, Servicio de Neumología, Hospital Puerta de Hierro, C/ San Martín de Porres 4, 28035 Madrid  
e-mail: alopezv@separ.es

**TABLA I.** Criterios del asma de control difícil**Criterios mayores**

1. Empleo de esteroides orales continuos o durante más de 6 meses en el último año
2. Empleo de esteroides inhalados a dosis elevadas:  
Budesonida (o equivalente de otro esteroide) > 1.200 µg/día  
Fluticasona > 880 µg/día

**Criterios menores**

1. Necesidad de añadir otro fármaco antiastmático
2. Necesidad de β<sub>2</sub>-adrenérgico de acción corta diario
3. FEV<sub>1</sub> < 80% del teórico, o variabilidad del FEM > 20%
4. Una o más visitas a urgencias en el año previo
5. Tres o más ciclos de esteroides orales en el año previo
6. Episodio de asma de riesgo vital previo
7. Rápido deterioro de la función pulmonar

**TABLA II.** Diagnósticos que pueden confundirse con asma de control difícil en adultos

Fibrosis quística  
Bronquiectasias  
Alveolitis alérgica extrínseca  
Cuerpo extraño inhalado  
Traqueobroncomalacia  
Aspiración recurrente  
EPOC  
Fallo cardiaco congestivo  
Tumores en o invadiendo las vías centrales  
Bronquiolitis obstructivas  
Disfunción de cuerdas vocales  
Amiloidosis bronquial  
Como parte de la diátesis asmática: aspergilosis broncopulmonar alérgica y síndromes eosinofílicos pulmonares

forma continua, acuden a urgencias, tienen hospitalizaciones e incluso son intubados, lo que hace que un diagnóstico temprano conlleve beneficios evidentes<sup>11,12</sup>.

La mayor parte de estos pacientes son mujeres, y en algunos estudios la mayor prevalencia se da en personal sanitario, aunque esto puede explicarse por la facilidad para ser vistas en situaciones agudas y con estudios superiores. Se da con más frecuencia entre los 20 y los 40 años de edad y suelen ser personas con sobrepeso (probablemente como consecuencia del uso de esteroides orales)<sup>10</sup>.

La causa de este trastorno no es conocida. En las primeras descripciones se asociaba a sicopatología<sup>10,13-15</sup>, sobre todo a reacciones de conversión que producirían alteración del movimiento de las cuerdas vocales por un mecanismo subconsciente, siendo en estos casos el estrés emocional el factor desencadenante. Sin embargo, se produce también en personas psicológicamente sanas y desencadenado por factores que también provocan crisis de asma, como el polvo, humo de cigarrillos, irritantes ambientales<sup>16</sup>, el ejercicio<sup>17,18</sup>, reflujo gastroesofágico<sup>19</sup>, etc. Probablemente cuando no se asocia a sicopatología se piense menos en esta entidad y el infradiagnóstico sea todavía mayor.

Para hacer el diagnóstico lo primero es sospecharlo y debe hacerse sobre todo en pacientes diagnosticados de asma con mucho tratamiento y poca respuesta clínica y funcional. La historia clínica es una herramienta de mucha ayuda, y en su elaboración se debe preguntar si hay dificultad o ruido al inspirar, sobre el sitio donde les parece que está la obstrucción, la respuesta a los β<sub>2</sub>-agonistas de acción corta y si tienen síntomas nocturnos. Al contrario que en el asma, suelen referir dificultad en la inspiración, señalan el cuello como sitio en que se estrecha, no responden a β<sub>2</sub>-agonistas y no tienen síntomas nocturnos<sup>10,11</sup>. En algunos casos se objetiva estridor, pero en la auscultación pueden encontrarse *roncus* y sibilancias indistinguibles de los de los asmáticos aunque generados en las cuerdas vocales. Hay que tener en cuenta que el árbol bronquial es un estupendo transmisor de sonido.

El diagnóstico se establece con fibrolaringoscopia<sup>10,11,13</sup>, observándose en situaciones agudas el cierre de las cuerdas vocales en inspiración. Con algunas variantes, lo más frecuente es el cierre de las 2/3 partes anteriores de la glotis en inspiración por aducción de las cuerdas vocales, dejando una pequeña hendidu-

ra en la parte posterior, pero también se puede ver un cierre completo, aducción en inspiración e inspiración e incluso sólo en espiración.

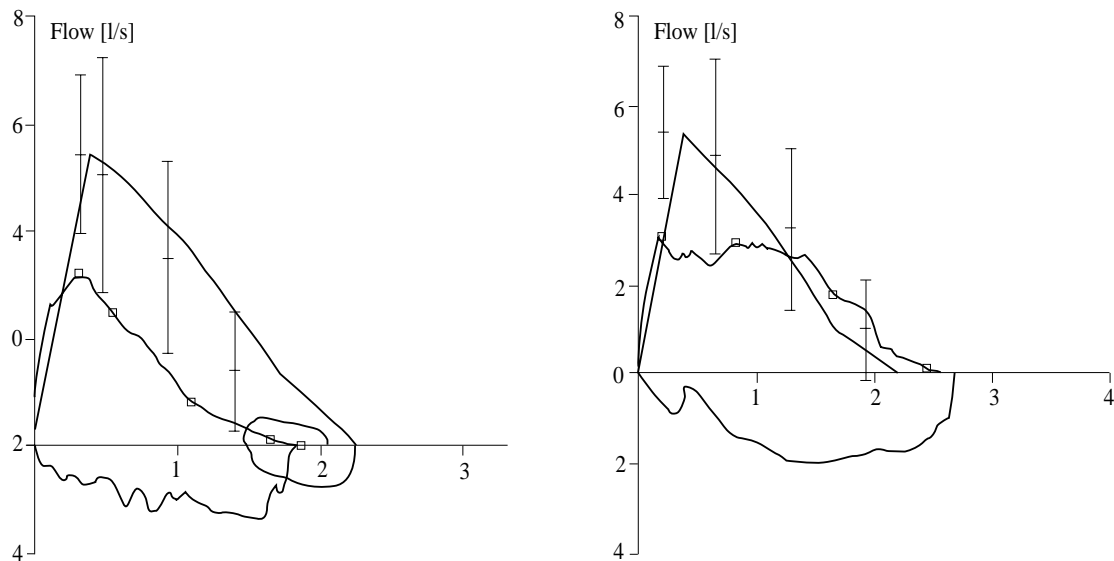
La fibrolaringoscopia se considera el 'patrón oro' para el diagnóstico, pero sólo es útil en situaciones agudas; no siempre se dispone de especialistas para realizar la exploración (se puede utilizar también el fibrobronoscopia) y en ocasiones es difícil de interpretar.

La DCV debe de considerarse un diagnóstico de exclusión y en este sentido una serie de pruebas complementarias utilizadas en el asma pueden ayudar mucho.

- *Curva flujo-volumen y curva tiempo-volumen.* En los episodios agudos se pueden observar alteraciones de la curva flujo-volumen (Fig. 1) muy sugestivas de DCV como una amputación del asa inspiratoria, interrupciones en el asa inspiratoria, amputación en ambas asas con VE<sub>50</sub>/VI<sub>50</sub> aumentado o, menos frecuentemente, amputaciones del asa espiratoria<sup>10,20</sup>. En la curva tiempo-volumen el FEV<sub>1</sub> suele ser normal o bajo con una relación FEV<sub>1</sub>/CVF normal, siendo una característica bastante frecuente la incapacidad de hacer dos curvas iguales. Cuando el paciente está asintomático, las curvas tienen una morfología normal, salvo en un 25% de pacientes en los que se encuentran amputaciones o interrupciones del asa inspiratoria<sup>10,11</sup>.

Aunque ninguna de estas alteraciones es diagnóstica, su presencia con una clínica sugestiva la hacen muy probable.

- *Pruebas de provocación (metacolina, ejercicio y olfacción).* En pacientes asintomáticos pueden ser muy útiles. Patrick et al.<sup>21</sup> realizaron en un estudio fibrolaringoscopia antes y después de una prueba de metacolina a 10 pacientes con DCV, 12 con asma inducida por ejercicio (AIE) y a 12 sanos. Observaron que en el 40% de los sujetos que tenían DCV se producía aducción de las cuerdas vocales y en ninguno de los que tenían asma o estaban sanos. Por tanto esta prueba, además de descartar asma, puede provocar la disfunción de cuerdas vocales. Curiosamente, estos investigadores observaron que el 70% tenían metacolina positiva, pero no por obstrucción de vías inferiores, sino por la propia disfunción.



**Figura 1.** Curvas flujo-volumen de pacientes con disfunción de las cuerdas vocales.

La prueba de ejercicio es muy útil para diferenciar AIE de DCV inducido por ejercicio (conocida también como estridor inducido por ejercicio). El 5,1% de los atletas de élite tienen DCV y siempre se confunde con asma inducida por ejercicio<sup>17</sup>. Tras la prueba de esfuerzo se desencadena el movimiento paradójico de las cuerdas vocales. La historia clínica puede también ser de ayuda ya que, en los pacientes con DCV, al contrario que los que tienen AIE, las molestias empiezan y terminan bruscamente, la sensación de opresión es en la garganta, suelen tener estridor y no mejoran con  $\beta_2$ -agonistas de acción corta. La prueba de olfacción<sup>16</sup>, utilizando el desencadenante que refiere el paciente que le provoca los síntomas (humo de tabaco, productos de limpieza, etc.), debe usarse específicamente en algunos pacientes que refieren síntomas con irritantes ambientales u ocupacionales.

- **Marcadores de inflamación.** Los marcadores de inflamación, como el óxido nítrico exhalado y los eosinófilos en esputo inducido, son cada vez más utilizados para el diagnóstico y el seguimiento de los pacientes con asma. Peters et al.<sup>22</sup> realizaron un estudio con el objetivo de evaluar la capacidad de la TC de senos y los marcadores de inflamación para separar asma de DCV. Compararon a 13 pacientes con DCV, 77 con asma aguda, 31 con asma estable y 65 sujetos sanos, midiendo para ello óxido nítrico exhalado, eosinofilia periférica, IgE total y haciendo también una TC de senos. Observaron que ninguno de los pacientes con DCV tenía cifras altas de óxido nítrico exhalado ni de IgE total ni de eosinófilos en sangre. Por otra parte, había inflamación extensa en senos en 23 de 74 con asma aguda, 5 de 29 con asma estable, en 2 de 59 sujetos sanos y en ninguno con DCV. Con estos resultados concluyen que, tanto la TC de senos como los marcadores de inflamación medidos, son útiles para separar asma de DCV. Con un alto índice de sospecha y la ayuda de las exploraciones complementarias comentadas, incluso sin fibrolaringoscopia, puede llegarse al diagnóstico de DCV en la mayoría de los pacientes que la padecen.

## DESÓRDENES FUNCIONALES (SÍNDROME DE HIPERVENTILACIÓN Y DISNEA FUNCIONAL O HIPERREACTIVIDAD SENSORIAL)

### Síndrome de hiperventilación

El síndrome de hiperventilación se caracteriza por una variedad de síntomas somáticos inducidos por hiperventilación fisiológicamente inapropiada. Los síntomas son consecuencia de la hipocapnia y suelen ser: disnea que describen como “hambre de aire”, como una necesidad de llenar los pulmones y al mismo tiempo con dificultad para hacerlo, tos seca, cosquilleo en la garganta. Estas personas adoptan típicamente una respiración torácica en lugar de diafragmática y tienden a suspirar o bostezar repetidamente<sup>23</sup>. En ocasiones tienen síntomas agudos con tetania y éstos pueden desencadenarse por el ejercicio o irritantes inespecíficos. El diagnóstico se hace con la clínica y el cuestionario de Nijmegen<sup>24</sup> o reproduciendo los síntomas con una prueba de hiperventilación<sup>25</sup>.

### Disnea funcional o hiperreactividad sensorial

Son diferentes trastornos que simulan asma, que van desde pacientes que refieren sensación de ahogo por no poder llenar el tórax hasta personas con episodios agudos con taquipnea, sibilancias audibles, y que en ocasiones terminan en UVI incluso intubados y en los que no se encuentra nada patológico<sup>26-28</sup>. Curiosamente, si se les hace fibrolaringoscopia o fibrobroncoscopia se ve las cuerdas vocales con movimientos normales, una tráquea normal y al mismo tiempo se escuchan sibilancias.

Muchos de esos pacientes tienen claramente síndrome de ansiedad e hiperventilación que pueden evaluarse con cuestionarios específicos.

Estos desórdenes funcionales se deben diagnosticar también por exclusión. Se descarta primero asma por no demostrar obstrucción reversible (en algunas ocasiones no son capaces de hacer curvas espirométricas iguales, pero el FEV<sub>1</sub> está en el rango de la normalidad) y tener una prueba de provocación bronquial

**TABLA III.** Enfermedades con síntomas que se confunden con los de asma

Patología obstructiva de la vía aérea superior (disfunción de cuerdas vocales, estenosis traqueales)
Síndrome de ansiedad-hiperventilación
Disnea funcional o hiperreactividad sensorial
Hipertiroidismo
Nasosinupatía
Reflujo gastro-esofágico
Bronquiectasias

negativa y por la mala respuesta al tratamiento antiasmático, tanto a los  $\beta_2$ -agonistas de acción corta como al tratamiento de mantenimiento o a los esteroides orales, y después con diferentes cuestionarios hacemos el diagnóstico de hiperventilación o de ansiedad relacionándolo con los síntomas que hacían pensar en asma.

Tanto la DCV como la hiperventilación y los trastornos funcionales pueden coexistir con asma y ser la causa de un aparente mal control de la enfermedad. Es conocido que todas estas entidades son más frecuentes en pacientes asmáticos que en la población sin asma. Es un estudio realizado en el Reino Unido<sup>29</sup> entre pacientes de Atención Primaria se vio que el 28% de los asmáticos tenían síndrome de hiperventilación medido con el cuestionario de Nijmegen. En España<sup>30</sup>, entre 157 pacientes con asma que acudieron consecutivamente a una consulta ambulatoria de Neumología, la prevalencia de síndrome de hiperventilación, utilizando el mismo cuestionario para medirlo, era del 36%. Entre asmáticos atendidos en un hospital<sup>31</sup> la prevalencia llegaba hasta el 42%. En todos los estudios se observa que los pacientes con asma y síndrome de hiperventilación acuden más a urgencias y tienen más hospitalizaciones que aquellos que sólo tienen asma, aunque no hay diferencias en la gravedad de la enfermedad. También hay coincidencia entre los diferentes trabajos en el predominio de mujeres.

En algunos estudios, algo más de la mitad de los pacientes con DCV tienen además asma<sup>10</sup>. Por otra parte, la DCV se asocia a psicopatología, por ejemplo, a ansiedad y depresión. Por todas estas razones, no debe extrañar que el asma y todas estas entidades que pueden dar síntomas similares se solapen en una misma persona. Cuando existe alguna de estas asociaciones en un paciente con asma, es difícil separar qué síntomas corresponden a una u a otra entidad.

Al plantear un supuesto caso de asma de control difícil se hace una primera pregunta, ¿tiene realmente asma? Cuando la respuesta es afirmativa pero la enfermedad no responde adecuadamente al tratamiento, debe hacerse una segunda pregunta: ¿es sólo asma? La respuesta será muchas veces negativa, ya que hay muchas enfermedades (Tabla III) que pueden coexistir con asma y ser la causa de la falta de control, por lo que es necesario identificarlas y tratarlas adecuadamente. Aunque la respuesta a esta segunda pregunta sea afirmativa y por tanto se trate de un paciente con asma mal controlado a pesar de un tratamiento correcto, no podemos asegurar que se trate de un ACD hasta comprobar si existen factores agravantes o incumplimiento terapéutico.

En conclusión, antes de poner a un paciente con asma la 'etiqueta' de ACD se debe asegurar que el diagnóstico es correcto, descartar la co-existencia de otras enfermedades con síntomas si-

milares y comprobar que no hay factores agravantes ni incumplimiento terapéutico. Para ello es necesario hacer una historia clínica exhaustiva y sin límite de tiempo y desarrollar un protocolo diagnóstico.

## BIBLIOGRAFÍA

1. American Thoracic Society. Proceedings of the ATS Workshop on Refractory Asthma. Current understanding, recommendations, and unanswered questions. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2341-51.
2. Barnes PJ, Woolcock AJ. Difficult asthma. *Eur Respir J* 1998; 12: 1209-18.
3. Serra-Batlles J, Plaza V, Morejón E, Comella A, Bruges J. Costs of asthma according to the degree of severity. *Eur Respir J* 1998; 12: 1322-6.
4. Antonicelli L, Bucca C, Neri M, De Benedetto F, Sabbatani P, Bonifazi F, et al. Asthma severity and medical resource utilisation. *Eur Respir J* 2004; 23: 723-9.
5. Plaza Moral V, Álvarez Gutiérrez FJ, Casan Clarà P, Cobos Barroso N, López Viña A, Llauger Rosselló MA y Quintano Jiménez JA, en calidad de Comité Ejecutivo de la GEMA y en representación del grupo de redactores. Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA). *Arch Bronconeumol* 2003; 39: S1-S42.
6. Irwin RS, Curley FJ, French CL. Difficult-to-Control Asthma. Contributing factors and outcome of a systematic management protocol. *Chest* 1993; 103: 1662-9.
7. Thomas PS, Geddes DM, Barnes PJ. Pseudo-steroid resistant asthma. *Thorax* 1999; 54: 352-6.
8. Robinson DS, Campbell DA, Durham SR, Pfeffer J, Barnes PJ, Chung KF. Systematic assessment of difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J* 2003; 22: 478-83.
9. Heaney LG, Conway E, Kelly C, Johnston BT, English C, Stevenson M, et al. Predictors of therapy resistant asthma: outcome of a systematic evaluation protocol. *Thorax* 2003; 58: 561-6.
10. Newman KB, Mason UG, Schmalig KB. Clinical features of vocal cord dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1382-6.
11. Newman KB, Dubester SN. Vocal cord dysfunction masquerading as asthma. *Semin Respir Crit Care Med* 1994; 15: 161-7.
12. Andronopoulos MG, Gallivan KH. PYLM, PUCD, EPL, and irritable larynx syndrome: what are we talking about and how do we treat it? *J Voice* 2000; 14: 607-18.
13. Christopher KL, Wood RP, Eckert RC. Vocal cord dysfunction presenting as asthma. *N Engl J Med* 1983; 308: 1566-70.
14. Ramírez RJ, León I, Rivera LM. Episodic laryngeal dyskinesia: clinical and psychiatric characterization. *Chest* 1986; 90: 716-21.
15. Gavin LA, Wamboldt M, Brugman S, Roesler TA, Wamboldt F. Psychological and family characteristics of adolescents with vocal cord dysfunction. *J Asthma* 1998; 35: 409-17.
16. Perkner JJ, Fennelly KP, Balkissoon R, Bartelson BB, Ruttenber AJ, Wood RP, et al. Irritant associated vocal cord dysfunction. *Occup Environ Med* 1998; 40: 136-43.
17. McFadden ER, Zawadski DK. Vocal cord dysfunction masquerading as exercise induced asthma: a physiologic cause for "choking" during athletic activities. *Respir Crit Care Med* 1996; 153: 942-7.
18. Rundell KW, Spiering BA. Inspiratory stridor in elite athletes. *Chest* 2003; 123: 468-74.
19. Healley DE, Swift E. Paradoxical vocal cord dysfunction in an infant with stridor and gastroesophageal reflux. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1996; 34: 149-51.
20. Morris MJ, Deal LE, Bean DR, Gorbach VX, Morgan JA. Vocal cord dysfunction in patients with exertional dyspnea. *Chest* 1999; 116: 1676-82.

21. Perkins PJ, Morris MJ. Vocal cord dysfunction induced by methacholine challenge testing. *Chest* 2002; 122: 1988-93.
22. Peters EJ, Hatley TK, Crater SE, Phillips CD, Platts-Mills TA, Borish L. Sinus computed tomography scan and markers of inflammation in vocal cord dysfunction and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 90: 316-22.
23. Lewis RA, Howell JBL. Definition of hyperventilation syndrome. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1986; 22: 201-5.
24. Van Dixhoorn J, Duivenvoorden HJ. Efficacy of Nijmegen Questionnaire in recognition of te hyperventilation syndrome. *J Psychosom Res* 1985; 29: 199-206.
25. Hardonk HJ, Beumar HM. Hyperventilation syndrome. En: Vinken P, Bruyn G, eds. *Handbook of Clinical Neurology*. New York: North-Holland 1979; 38: 309-60.
26. Millqvist E, Bende M, Lowhagen O. Sensory hyperreactivity-a possible mechanism underlying cough and asthma-like symptoms. *Allergy* 1998; 53: 1208-12.
27. Ringsberg KC, Löwhagen O, Sivik T. Psychological differences between asthmatics and patients suffering from asthma-like condition, functional breathing disorder: a comparison between the two groups concerning personality, psychosocial and somatic parameters. *Integr Physiol Behav Sci* 1993; 28: 358-67.
28. Löwhagen O. Functional respiratory disorders as significant differential diagnosis in asthma. *Lakrtidningen* 1989; 86: 57-9.
29. Thomas M, McKinley RK, Freeman E, Foy C. Prevalence of dysfunctional breathing in patients treated for asthma in primary care: cross sectional survey. *BMJ* 2001; 322: 1098-100.
30. Martínez Moragón E, Perpiñá Tordera, Belloch Fuster A, de Diego Damiá A. Prevalencia del síndrome de hiperventilación en pacientes tratados en una consulta de neumología. *Arch Bronconeumol* 2003; 39: S26.
31. McClean AN, Howells J, Chaudri G, Boid G. Use of the Nijmegen Hyperventilation questionnaire and hyperventilation provocation test in a hospital asthma clinic. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: A652.

## Evaluación del paciente con EPOC: más allá del FEV<sub>1</sub>

J.M. Marín, J.E. Alonso

*Servicio de Neumología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza*

### EPOC, UNA ENFERMEDAD “GLOBALIZADA” E INFRA-DIAGNOSTICADA

La Organización Mundial de la Salud ha calculado que la EPOC es actualmente la causa nº 12 entre las enfermedades más prevalentes y la 6ª causa de muerte en el mundo. Para el año 2020, esta enfermedad representará la 5ª causa de incapacidad y subirá hasta el puesto nº 3 en mortalidad en el mundo<sup>1</sup>. Estas cifras son globales para todo el mundo pero la velocidad del incremento de la prevalencia de la enfermedad y su impacto socio-sanitario es “rampante” en los países con economías ascendentes, especialmente en el continente asiático, Europa del este y Latinoamérica.

Desgraciadamente, la EPOC sigue siendo una enfermedad infra-diagnosticada y ello probablemente se deba al escaso uso de la espirometría como método de exploración complementaria entre los médicos generalistas y al hecho de que los pacientes consultan en etapas relativamente avanzadas de la enfermedad<sup>2</sup>.

### DIAGNÓSTICO DE LA EPOC: FEV<sub>1</sub>

La EPOC debe considerarse presente en un paciente que presenta síntomas respiratorios crónicos (tos, expectoración, disnea) especialmente si ha sido fumador. En este contexto, la sospecha diagnóstica se confirma con la demostración de la existencia de obstrucción al flujo aéreo mediante espirometría. Una relación FEV<sub>1</sub>/FVC inferior a 0,7 indica la presencia de limitación al flujo aéreo y la valoración del FEV<sub>1</sub> en términos de su valor previsto (FEV<sub>1</sub>% pred.) establece la severidad de la enfermedad de acuerdo con diferentes cortes. El factor de confusión surge cuando el paciente presenta unas características clínicas en términos de sintomatología, capacidad de ejercicio y calidad de vida, que no “conducen” con el grado de obstrucción evaluado por la espirometría. En la tabla I puede apreciarse esta circunstancia en la que 4 pacientes reales con un nivel de FEV<sub>1</sub> similar presentan características clínicas, funcionales y vitales, diferentes. A pesar de estas limitaciones, las actuales guías de diagnóstico y tratamiento actuales de la EPOC siguen clasificando la severidad de la enfermedad de estos pacientes en función únicamente del FEV<sub>1</sub> (Tabla II) y plantean el mismo tratamiento si bien su pronóstico y percepción de la enfermedad es diferente<sup>3,4</sup>.

La razón principal para que el FEV<sub>1</sub> siga siendo la variable más importante a evaluar en todo paciente con EPOC es que su deterioro en el tiempo muestra una relación directa con la mortalidad<sup>5</sup>. Recientemente se han reevaluado los datos de supervivencia del estudio epidemiológico americano sobre salud y nutrición (NHANES) en el que se sigue a una cohorte de 5.542 sujetos seleccionados de la población general<sup>6</sup>. Tras 22 años de seguimiento, se volvió a demostrar cómo los sujetos que padecían EPOC presentaban una supervivencia inversamente relacionada con el valor del FEV<sub>1</sub> que tenían al ingreso en el estudio (Fig. 1).

### LIMITACIONES DEL FEV<sub>1</sub>

Un hallazgo interesante del estudio americano resultó el encontrar personas con un FEV<sub>1</sub> por debajo de la normalidad, pero sin EPOC, que mostraron una supervivencia acortada. Ello es concordante con el hecho conocido de que un grado similar de obstrucción al flujo aéreo en asma y en EPOC es más letal en estos últimos respecto a los primeros. Esto muestra la debilidad del FEV<sub>1</sub> como marcador de mortalidad entre diferentes poblaciones. Siendo la medición del FEV<sub>1</sub> imprescindible para el diagnóstico de EPOC, paradójicamente este parámetro se relaciona débilmente con otras consecuencias esenciales de la enfermedad como es la disnea y la percepción del estado de salud<sup>7,8</sup>. Cuando se ha querido utilizar el FEV<sub>1</sub> como variable “respuesta” al efecto terapéutico de una determinada intervención médica, este parámetro se ha demostrado insensible mientras que paralelamente se mejoraban otras variables o *outcomes* como disnea, calidad de vida o utilización de recursos sanitarios<sup>9,10</sup>.

### OTRAS VARIABLES DETERMINANTES DE LA HISTORIA NATURAL DE LA EPOC

#### Disnea

Es el síntoma cardinal del paciente con EPOC pero ha sido soslayada durante mucho tiempo como variable cuantificable. La disnea se asocia con una limitación también progresiva de las actividades del paciente y es un determinante independiente de la calidad de vida y de mortalidad en EPOC<sup>11-13</sup>. Dada la baja correlación entre el grado de disnea y el de obstrucción al flujo aéreo, este síntoma no puede ser soslayado y debe cuantificarse periódicamente en cada consulta y como parte de la respuesta terapéutica.

**Correspondencia:** Dr. José M<sup>a</sup> Marín, Servicio de Neumología, Hospital Universitario Miguel Servet, Avda. Isabel La Católica, 1-3, 50006 Zaragoza, e-mail: jmmarint@unizar.es

**TABLA I.** Datos clínicos de 4 pacientes aleatorios con EPOC muy severa ( $FEV_1 < 30\%$ )

Variable	Pacientes			
	A	B	C	D
FEV <sub>1</sub> % pred	30	29	27	22
Edad, años	54	65	61	72
IMC, kg/m <sup>2</sup>	30,2	26,5	35,4	19,1
Disnea, MMRC	2	4	4	3
PaO <sub>2</sub> , mmHg	69	54	62	61
PM6M, metros	382	190	130	70
Rx tórax	“normal”	Atrapamiento aéreo, hiperinsuflación	Ligera cardiomegalia	Hiperinsuflación
SGRQ, total	82	89	74	95

Abreviaturas: FEV<sub>1</sub>: Volumen espirado forzado en el primer segundo; IMC: índice de masa corporal; MMRC: escala de disnea del Medical Research Council; PM6M: prueba de marcha de 6 minutos; SGRQ: cuestionario de calidad de vida “Saint George’s”.

**TABLA II.** Clasificación de la severidad de la enfermedad de acuerdo con la iniciativa GOLD y el consenso ATS-ERS para el manejo de la EPOC (valores espirométricos post-broncodilatador)

Estadio de gravedad	FEV <sub>1</sub> /FVC	FEV <sub>1</sub> (% previsto)
0, “en riesgo”	> 0,7 Expuestos al tabaco ó a poluentes ó presentan síntomas crónicos	≥ 80
I, ligera	≤ 0,7	≥ 80
II, moderada	≤ 0,7	50 – 80
III, severa	≤ 0,7	30 – 50
IV, muy severa	≤ 0,7	< 30

### Capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO)

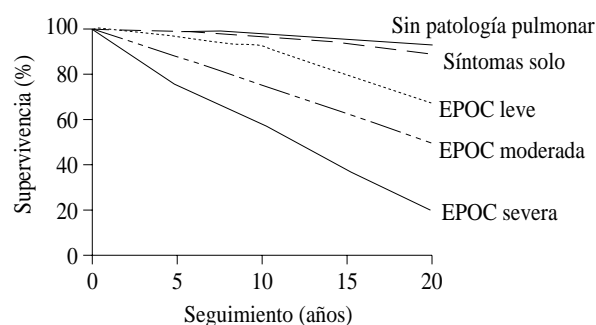
Una reducción de la DLCO en un paciente con EPOC es considerado como un hallazgo que se relaciona con el grado de enfisema presente en todos los pacientes. Aunque la DLCO ha mostrado cierta relación inversa con mortalidad en pacientes con EPOC severa en tratamiento con oxigenoterapia<sup>14</sup>, esta relación se difumina cuando se incluye en el modelo predictivo la edad y el FEV<sub>1</sub><sup>15</sup>. Desde los años 80 no se han producido datos adicionales sobre el valor de la DLCO como predictor de mortalidad.

### Gases arteriales

La presencia de hipoxemia e hipercapnia son consideradas como factores de riesgo de mortalidad y su tratamiento implica una mejoría en este exceso de mortalidad. La información que soporta esta afirmación procede de estudios antiguos en una época con pocos recursos terapéutico<sup>16,17</sup> y, por tanto, su valor clínico como instrumento predictor del pronóstico de la EPOC en el momento actual es desconocido.

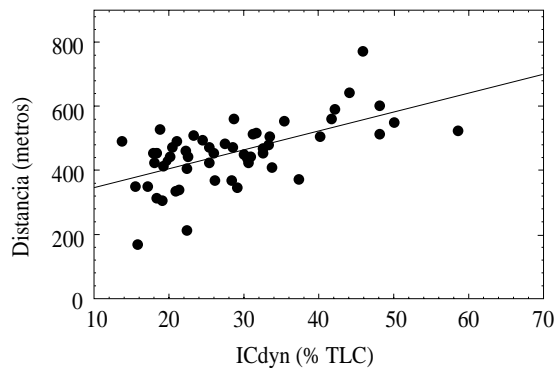
### Volúmenes pulmonares, hiperinsuflación pulmonar y capacidad de ejercicio

A medida que la destrucción del parénquima pulmonar progresa, la capacidad de retracción elástica del pulmón se reduce y con ello el aire contenido en los espacios aéreos distales aumenta al final de la espiración (aumento de la capacidad residual fun-

**Figura 1.** Curvas de supervivencia de acuerdo con la presencia o no de EPOC y de la severidad de la enfermedad.

cional, FRC) apareciendo la llamada “hiperinsuflación pulmonar”. Estas zonas pulmonares afectas de enfisema pulmonar necesitan un mayor tiempo de espiración para vaciarse en relación con zonas pulmonares menos afectas de enfisema pulmonar. Cuando el paciente aumenta su frecuencia respiratoria, el tiempo de espiración se reduce y entonces el aire contenido en zonas pulmonares con menor de retracción elástica no tiene suficiente tiempo para salir de ellas y queda “atrapado”. El resultado es un incremento de la hiperinsuflación “dinámica” (HD) que altera adicionalmente la mecánica respiratoria aplanando todavía más los diafragmas.

La respuesta ventilatoria durante la actividad física difiere en sujetos normales y en pacientes con EPOC. En sanos, a medida que aumenta el ejercicio, la ventilación minuto aumenta principalmente a expensas del volumen corriente (VT), sin apenas cambios en la frecuencia respiratoria (FR). A niveles muy altos de ejercicio, la FR aumenta ligeramente pero también se reduce el nivel de FRC debido al reclutamiento de los músculos espiratorios. De esta forma el resultado final es un aumento de la capacidad inspiratoria (IC) y, consiguientemente, de la superficie de intercambio gaseoso pulmonar. En el caso de pacientes con EPOC, el VT apenas puede aumentar durante el esfuerzo porque el nivel de FRC ya está elevado y, dado que la capacidad pulmonar total (TLC) no cambia durante el esfuerzo, los incrementos de VT se acompañan de una sobrecarga desproporcionada de los



**Figura 2.** Relación entre la capacidad inspiradora al final de la prueba de marcha de 6 minutos (expresada como % de la capacidad pulmonar total) y la cantidad de metros recorridos.

músculos inspiratorios y del trabajo respiratorio. Para obtener un aumento de la ventilación, los pacientes con EPOC deben, por tanto, aumentar su frecuencia respiratoria pero este mecanismo tiene el inconveniente de reducir el tiempo espiratorio y, como consecuencia, aumentan el atrapamiento aéreo y la HD<sup>18,19</sup>. La importancia de la HD en la génesis de la disnea de esfuerzo viene subrayada por la buena correlación encontrada entre la disminución de la disnea tras la cirugía de reducción de volumen o tras la administración de broncodilatadores y la reducción de la HD inducida por el esfuerzo producido por estas dos intervenciones<sup>20,21</sup>.

Nuestro grupo demostró que, al igual que durante las pruebas de esfuerzo máximas se induce HD a niveles altos de ejercicio, también durante actividades de la vida diaria que requieren un tipo de esfuerzo menor como pasear, se produce asimismo HD<sup>18</sup>. Utilizando una prueba de marcha de 6 minutos (PM6M) y midiendo la capacidad inspiratoria y el nivel de disnea antes y al final de la prueba, pudimos observar los siguientes resultados en pacientes con EPOC:

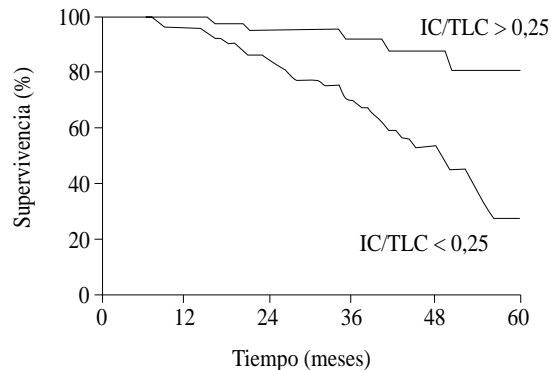
1. La capacidad de ejercicio (metros andados en los 6 minutos) se relacionaba de forma directa con el FEV<sub>1</sub> y la capacidad de difusión pulmonar (DLCO) e inversamente con parámetros de atrapamiento como el nivel de volumen residual en relación con la TLC (RV/TLC). Ningún otro parámetro de función pulmonar o gases arteriales se relacionó con la capacidad de ejercicio.

2. La capacidad inspiratoria se redujo un 5% del valor de TLC. El valor de la IC al final de la PM6M (IC dinámica) se relacionó positivamente con los metros andados (Fig. 2). Es decir, cuanto menor HD secundaria al esfuerzo, mayor es la capacidad de ejercicio.

3. La sensación de disnea al final de esfuerzo se relacionó de forma inversa con el cambio negativo de IC al final del ejercicio, es decir, que cuanto mayor es la HD mayor disnea se induce.

4. La reducción de la IC registrada al final de la PM6M, es decir, el aumento de la hiperinsuflación pulmonar, se relacionó de forma muy estrecha con el grado de disnea que los pacientes perciben al realizar esfuerzos en su vida habitual.

Un aspecto novedoso que reafirma el valor de la determinación de la capacidad inspiratoria es su relación inversa con la mortalidad. Ciro et al. demuestran una diferencia significativa



**Figura 3.** Supervivencia en pacientes con EPOC de acuerdo al nivel de capacidad inspiradora basal en relación con la TLC (IC/TLC).

de supervivencia a favor de los pacientes con un índice IC/TLC mayor de 0,25 respecto a los que presentan un índice inferior<sup>22</sup>. (Fig. 3).

### EPOC COMO ENFERMEDAD SISTÉMICA

La EPOC no es sólo una enfermedad pulmonar, sino que esta asociada con un amplio espectro de manifestaciones clínicas sistémicas que no se relacionan necesariamente con el grado de obstrucción pulmonar y, por tanto, clasificando la severidad de la enfermedad únicamente en función del nivel de FEV<sub>1</sub>, estamos limitando nuestra capacidad de entender realmente lo que sucede en un determinado paciente. El Profesor B. Celli tiene el crédito de haber considerado la EPOC como una entidad clínica con afectación multidimensional y lidera a un grupo internacional de investigadores que valida actualmente una herramienta de medida (BODE, del inglés "predicción") que incorpora función pulmonar (FEV<sub>1</sub>), sintomatología (disnea), capacidad de ejercicio (prueba de marcha) y estado nutricional (índice de masa corporal)<sup>23</sup>. Con estos elementos, la idea que subyace es considerar la EPOC como una entidad clínica en la que, a semejanza de las neoplasias sólidas, existirían 3 niveles de afectación: a) la extensión local del tumor (T); b) la extensión regional (N) y c) la extensión extratorácica o sistémica (M). En el caso de EPOC, el primer dominio (afectación pulmonar) sería bien reflejado por el nivel de obstrucción; el segundo componente (percepción de la enfermedad), puede ser descrito por la disnea y el componente de afectación sistémica puede quedar reflejado en la prueba de marcha y el estado nutricional del paciente. Este último aspecto puede ser medido mediante el índice de masa corporal. Este índice ha mostrado una relación inversa con la supervivencia en pacientes con EPOC<sup>24,25</sup>. Este sistema pretende acercarse más a la realidad del enfermo y puede servir como predictor del pronóstico de la enfermedad en un paciente concreto. Al tratarse de un instrumento multidimensional, es posible que detecten los cambios inducidos por la intervención terapéutica y a los que los actuales parámetros clínicos son insensibles.

Recientemente se ha publicado la validación del modelo BODE como predictor de mortalidad en EPOC. En este análisis se estudiaron un total de 859 pacientes de forma prospectiva durante al menos 1 año en 3 países diferentes. Con los primeros 207 pa-

**TABLA III.** Propuesta de evaluación integral de la EPOC en función de la severidad de la enfermedad según la clasificación GOLD

Clasificación GOLD	Lugar de manejo preferente	Instrumentos de monitorización	Instrumento de evaluación de la intervención médica
O, I y II (Leve – moderada)	Médico de familia	Espirometría Disnea IMC Prueba de marcha	BODE Exacerbaciones
III (Severa)	Neumólogo	Espirometría Disnea IMC Prueba de marcha Gasometría	BODE Exacerbaciones Calidad de vida Costo económico
IV (Muy severa)	Neumólogo	Espirometría Disnea IMC Prueba de marcha Volúmenes Gasometría Presiones musculares Prueba de esfuerzo cardiorrespiratoria	BODE-IC Exacerbaciones Calidad de vida Costo económico

cientos se pudo establecer las variables que mejor se relacionaban con el riesgo de muerte a 1 año. Éstas resultaron ser el FEV<sub>1</sub>, la distancia recorrida en la prueba de marcha de 6 minutos, la disnea evaluada mediante la escala de MRC y el índice de masa corporal. A cada una de estas variables se las dividió en rangos a los que se les asignó un valor. A cada una de las cuatro variables se le asigna una puntuación y se suman los puntos de forma que la puntuación final se encuentra entre el 0 y el 10. Cuando se analizó el conjunto de los 859 pacientes para evaluar la validez del modelo, resultó que el índice BODE fue un predictor de muerte por todas las causas y de muerte por causas respiratorias tras considerar otras posibles variables de confusión (HR 1,32 y 1,62, respectivamente). Recientemente, también se ha demostrado el valor predictivo de BODE para exacerbaciones y hospitalización por EPOC<sup>26</sup>.

### PROPUESTA DE EVALUACIÓN INTEGRAL DE LA EPOC

Una propuesta para la evaluación de pacientes con EPOC aparece en la tabla III. Con base en la clasificación de la severidad de la enfermedad propuesta por GOLD y por el consenso ATS-ERS, se propone el manejo de los pacientes con EPOC leve o moderada por parte del médico de familia de forma preferente. A este nivel se debería realizar al diagnóstico inicial del paciente donde se incluya como mínimo: cálculo del índice de masa corporal (talla y peso), registro y medida del nivel de disnea mediante una escala (p. ej., escala MRC), espirometría y prueba de marcha durante 6 minutos en un pasillo del centro. En la evaluación ulterior del paciente a lo largo del tiempo estas pruebas son sencillas de obtener y permiten trazar la velocidad del deterioro de la enfermedad. Los resultados de la intervención terapéutica propuesta (eliminación del tabaco, fármacos, vacunaciones...) debería evaluarse mediante el cálculo

del BODE, y el número y tipo de exacerbaciones desde la visita previa. Los pacientes con EPOC severa y muy severa deben ser manejados por especialistas. En estos pacientes, además de las exploraciones mencionadas arriba, se debe evaluar los gases arteriales y, en los casos con EPOC muy severa, deberían evaluarse el estado de los volúmenes pulmonares (y, específicamente la capacidad inspiratoria), el estado de la fuerza de los músculos respiratorios y una prueba de esfuerzo cardiorrespiratoria máxima. Este último grupo de pacientes con EPOC muy severa debería estar incorporado en grupos de rehabilitación respiratoria. La evaluación de la intervención terapéutica en los grupos III, IV de GOLD, además del BODE y la morbilidad como en el caso de los grupos I y II, debe incluir la estimación mediante cuestionarios específicos de la calidad de vida y la estimación de costos de la enfermedad. En pacientes del grupo IV la evaluación adicional de los cambios en la capacidad inspiratoria, las presiones musculares y la prueba de esfuerzo cardiopulmonar, pueden registrar mejorías potenciales por el uso de fármacos no detectadas por otros instrumentos y, evidentemente serán imprescindibles en los programas de rehabilitación respiratoria controlada, trasplante pulmonar o cirugía de reducción de volumen pulmonar por enfisema.

### RESUMEN

La EPOC debe contemplarse como una enfermedad no sólo prevenible sino tratable, una entidad clínica cuyas manifestaciones no son sólo respiratorias sino sistémicas. La evaluación de los resultados de la intervención terapéutica, y específicamente de la rehabilitación respiratoria, debe basarse en considerar a la EPOC como una enfermedad multicomponente (pulmonar, perceptiva, sistémica) para cuya medición disponemos de instrumentos, tales como el BODE, que permiten este abordaje integral.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ. Chronic obstructive pulmonary surveillance-United States 1971-2000. *MMWR Surveill Summ* 2002; 51: 1-16.
2. Sobradillo V, Miravittles M, Gabriel R, et al. Geographical variations in prevalence and underdiagnosis of COPD. Results of the IBER-POC multicenter epidemiological study. *Chest* 2000; 118: 981-9.
3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. <http://www.goldcopd.com>.
4. Celli BR, MacNee W, and committee members. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004; 23: 932-46.
5. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br J Med* 1977; 1: 1645-8.
6. Mannino DM, Buist AS, Petty TL, Enright PL, Redd SC. Lung function and mortality in the United States: data from the First National Health And Nutrition Examination Survey follow up study. *Thorax* 2003; 58: 388-93.
7. Mahler DA, Weinberg DH, Wells CK, et al. The measurement of dyspnea. Contents, interobserver agreement and physiologic correlates of two new clinical indexes. *Chest* 1984; 85: 751-8.
8. 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* 1998; 157: 785-90.
9. Burge PS, Calverly PM, Jones PW, Spencer S, Anderson J, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe COPD: the ISOLDE trial. *Br Med J* 2000; 320: 1297-303.
10. The Lung Health Study Research Group. Effect of inhaled triancinolone on the decline in pulmonary function in COPD. *N Engl J Med* 2000; 343: 1902-9.
11. Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest* 2002; 121: 1434-40.
12. Celli BR, Cot CJ, Marin JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *New Engl J Med* 2004; 350: 1005-12.
13. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999; 54: 581-86.
14. Cotton DJ, Soporkar GR, Graham BL. Diffusing capacity in the clinical assessment of chronic airflow limitation. *Med Clin North Am* 1996; 80: 549-69.
15. Anthonisen NR, Wright EC, Hodgkin JE, et al. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 14-20.
16. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive pulmonary disease: a clinical trial. *Ann Intern Med* 1980; 93: 391-8.
17. Intermittent Positive Pressure Breathing Trial Group. Intermittent positive brathing therapy of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1983; 99: 612-20.
18. Marin JM, Carrizo SJ, Gascon M, et al. 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* 2001; 163: 1395-99.
19. O'Donnell DE, Webb KA. Exertional breathlessness in patients with chronic airflow limitation: the role of lung hyperinflation. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1351-7.
20. Martinez FJ, Montes de Oca M, Whyte RI, Stetz J, Gay SE, Celli BR. Lung-volume reduction improves dyspnea, dynamic hyperinflation, and respiratory muscle function. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1984-990.
21. O'Donnell DE, Lam M, Webb KA. Spirometric correlates of improvement in exercise performance after anticholinergic therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 542-9.
22. Casanova C, Cote CG, Torres JP, Aguirre-Jaime A, Marin JM, Pinto-Plata V, et al. Lung hyperinflation (IC/TLC Ratio) as predictor of outcome in COPD patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: (en prensa).
23. Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body mass index, airflow obstruction, dyspnea, exercise performance (BODE) index as a predictor of mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 1005-12.
24. Schols AM, Slangen J, Volovics L, Wouters EF. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1791-7.
25. Landbo C, Prescott E, Lange P, Vestbo, Almdal TP. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1856-61.
26. Marin JM, Sánchez A, Alonso JE, Carrizo SJ, Celli B. Impact of severity of COPD exacerbation on health status and BODE components (Body mass index, FEV1, dyspnea and endurance). *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: A208.

# Manejo actual del asma. Buscando el control total

C. Melero Moreno

Servicio de Neumología, Hospital Universitario 12 Octubre, Madrid

## INTRODUCCIÓN

Cualquier referencia al tratamiento actual del asma, al menos en nuestro medio, obliga invariablemente a tomar como referencia las dos guías con una difusión mayor, una, la GINA<sup>1</sup> (*Global Initiative for Asthma*), con una divulgación prácticamente universal y la otra, la GEMA<sup>2</sup> (Guía Española para el Manejo del Asma), con un carácter más local.

Ambas tienen unos objetivos y un desarrollo similar con pequeñas peculiaridades y, si bien en las dos se hace referencia en sus recomendaciones a niveles de evidencia, ninguna de las dos están desarrolladas con tecnología de medicina basada en la evidencia (MBE).

Para lograr un posicionamiento respecto a la significación actual de las guías en el tratamiento del asma, hay que analizar el contexto histórico de su nacimiento<sup>3,4</sup>; referir algunas de las aseveraciones ya implementadas por la evidencia, o por el uso sistemático, y que son comentadas en las guías, pero que son consideradas básicas en el manejo de esta entidad patológica, examinar los puntos clave que se citan para instaurar un tratamiento farmacológico del asma, en el seno de una enfermedad inflamatoria crónica, y determinar sus objetivos y en qué términos son establecidos.

## LAS GUÍAS EN EL MANEJO DEL ASMA

Las guías nacen como respuesta a una serie de hechos, en relación con la enfermedad asmática, que se producen en los últimos veinte años: cambios en el concepto etiopatogénico del asma, convirtiéndose en una enfermedad inflamatoria crónica<sup>5-7</sup>, aumento de su morbilidad y mortalidad<sup>8</sup> que se traduce por un problema de salud pública, desarrollo de nuevos agentes terapéuticos, principalmente esteroides inhalados<sup>9</sup> (EI), y de la observación de que la mayoría de los enfermos que eran bien tratados podían desarrollar una vida casi normal<sup>10</sup>. De este modo, el nacimiento de las guías tendría como objetivo principal la difusión y la homogenización del tratamiento de la enfermedad asmática.

La primera guía corresponde a la de la Sociedad de Tórax de Australia y Nueva Zelanda<sup>3</sup>, desarrollada principalmente por el trabajo de la Dra. Woolcock; posteriormente nacen una serie de guías que pudiéramos llamar locales, referidas a una serie de paí-

**Correspondencia:** Dr. Carlos Melero Moreno, Servicio de Neumología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Crta. Andalucía km 5,400 28041 Madrid  
e-mail: mm01m@saludalia.com

**TABLA I.** Enunciados en GINA y GEMA implicados en el manejo del asma

La intervención más efectiva es prevenir la inflamación eliminando los factores causales <sup>13-16</sup>
El asma puede ser eficazmente controlada en la mayoría de los pacientes pero, sin embargo, no puede ser curada <sup>17-20</sup>
Infradiagnóstico y tratamiento inapropiado son los factores que más contribuyen en la morbilidad y mortalidad por asma <sup>21-24</sup>

**TABLA II.** Los 6 puntos principales en el manejo del asma

1. Instruir a los pacientes en el manejo del asma
2. Evaluar y monitorizar la gravedad con recogida de síntomas, y medidas de función pulmonar
3. Evitar la exposición a los factores de riesgo
4. Establecer un plan de medicación en el seno de una enfermedad crónica
5. Establecer planes individualizados para el manejo de las exacerbaciones
6. Proporcionar un régimen de visitas

ses<sup>11</sup>, y las denominadas internacionales, que se corresponden con el desarrollo de los trabajos del *National Heart, Lung and Blood Institute* (NHLBI)<sup>4</sup> auspiciados por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y, finalmente, las más conocidas en nuestro entorno, como son la GINA<sup>1</sup>, la guía de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)<sup>12</sup> y la GEMA<sup>2</sup>.

En el curso de la lectura de las dos guías<sup>1,2</sup> se encuentran diferentes afirmaciones (Tabla I), gestionadas dentro de una estrategia global del tratamiento del asma, avaladas con diferente grado de calidad por los estudios en que están sustentadas, e imbricadas en los seis puntos preferenciales<sup>1,2</sup> que sirven de norma para el tratamiento del asma (Tabla II), pero que, en el orden de ana-

lizar y establecer una terapéutica farmacológica a largo plazo, tienen un interés mayor los apartados dos y cuatro. El punto dos para objetivar y monitorizar la gravedad de la enfermedad, a través de la recogida de síntomas (nocturnos y diurnos) y estudios de la función pulmonar; mediante diario de recogida de datos y la medición del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>), y/o el flujo espiratorio pico (PEF). La valoración asociada de síntomas y función pulmonar conduce, con pequeñas variaciones entre guías, a una clasificación de gravedad del asma (Fig. 1), que lleva incorporada una recomendación terapéutica (Fig. 2), que posiciona ante la aplicación del punto cuatro, en una escalera con subidas y bajadas de gravedad y ajustes terapéuticos.

El objetivo del tratamiento en las dos guías<sup>1,2</sup> sería lograr el control de la enfermedad en un tiempo mínimo, que permita el desarrollo de las actividades cotidianas y prevenga las posibles consecuencias, la obstrucción crónica al flujo aéreo y la mortalidad por asma. El término control es aplicado y establecido en base a ocho criterios clínicos (Tabla III), que deben estar presentes a la hora de manejar y de evaluar determinadas recomendaciones que utilizan esta expresión de un modo general en el seno de una enfermedad que se define como inflamatoria crónica.

Para establecer el tratamiento escalonado, y en base a la etiopatogenia y características de esta enfermedad, se cuenta con dos grupos de fármacos: **controladores** (*esteroides inhalados, esteroides sistémicos, cromonas, teofilinas, agonistas  $\beta_2$  inhalados de acción prolongada, agonistas  $\beta_2$  orales de corta duración, antagonistas de los receptores de los leucotrienos, anti IgE*), y **aliviadores de síntomas o de rescate** (*agonistas  $\beta_2$  inhalados de acción rápida, esteroides sistémicos, anticolinérgicos, teofilinas, agonistas  $\beta_2$  orales de corta duración*).

Los esteroides inhalados (EI), como representantes de la mediación controladora (Tabla IV), donde se muestran en sus respectivas equivalencias<sup>25</sup> y dosis (bajas, medias y altas), que tienen su implicación en el escalón terapéutico según la clasificación de gravedad de la enfermedad, y los agonistas  $\beta_2$  inhalados (AB) como principales agentes de la medicación aliviadora de síntomas (Tabla V), en su expresión de inicio rápido de acción y corta duración (ABCD), o de acción prolongada (ABLD).

En ambas guías, gravedad e implicación terapéutica se imbrican, existiendo mínimas diferencias en los respectivos escalones terapéuticos, que pueden tener alguna justificación argumentada en mayor o menor grado, y que se comentarán en el análisis y reflexión de las diferentes ubicaciones.

## LOS ESCALONES TERAPÉUTICOS. MANEJO ESCALONADO DEL ASMA

**Primer escalón.** Corresponde al asma intermitente. No existe ninguna duda en el planteamiento terapéutico<sup>26</sup> con ABCD inhalados a demanda.

**Segundo escalón (asma persistente leve).** El tratamiento antiinflamatorio estaría constituido por la dosis apropiada de EI, sin pasar de 500 mcg/día de budesonida o su equivalente, más ABCD inhalados a demanda. Se podrían considerar dos aspectos: la acción terapéutica temprana de los EI, y la diferencia presentada de GEMA respecto a GINA en relación con poder sustituir los EI por antileucotrienos (ARLT)<sup>2</sup>.

El primero de ellos quedaría suficientemente aclarado por medio del trabajo de Pauwels et al.<sup>27</sup>, con un diseño multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo y grupos paralelos, donde el

grupo de tratamiento recibe budesonida, 200 o 400 mcg/día durante tres años. El objetivo principal está en consonancia con el primer juicio, y se evidencia que la intervención temprana con dosis bajas de EI disminuye el riesgo de exacerbaciones (HR 0,56, 95% IC 0,45-0,71;  $p < 0,0001$ ), y evitan el uso de corticoides sistémicos en pacientes con asma persistente leve (APL). Es decir, el APL tiene una morbilidad no despreciable y se beneficia de esta acción terapéutica.

En el segundo aspecto, la revisión Cochrane<sup>28</sup> de Di Salvo y colaboradores, realizada para comparar la eficacia y seguridad de los ARLT frente a EI y determinar la dosis de equivalencia concluye que, en términos de utilización de medicación de rescate y exacerbaciones, los EI a dosis de 400 mcg/día de dipropionato de beclometasona (BDP) o su equivalente tendrían cierta razón de ventaja y una equidad en acción antiinflamatoria, medido por eosinofilia sanguínea. Además, la dosis de equivalencia entre EI y ARLT no se ha establecido. Del análisis del trabajo de Riccioni<sup>29</sup>, un ensayo clínico, con un periodo previo (*run-in*) de dos semanas y aleatorizado a cuatro grupos terapéuticos durante cuatro semanas (A = Montelukast 10 mg/día; B = Budesonida 800 mcg/día; C = Montelukast 10 mg+ Budesonida 800 mcg; D = Budesonida 1.600 mcg), aunque con un número de sujetos por grupo muy pequeño, se podrían deducir ciertas diferencias entre EI y ARLT en la valoración del componente de hiperreactividad bronquial (PC<sub>20</sub>), más evidente, cuando los ARLT se añaden a dosis de 800 mcg de budesonida (Tabla VI), y que justificarían su utilización en las condiciones establecidas por GEMA<sup>2</sup>.

**Tercer escalón (asma persistente moderada).** El tratamiento básico consistiría en dosis bajas o medias de EI más ABCD inhalados a demanda, y se sumarían para alcanzar el control ABLD o ARLT, valorando la respuesta.

En este escalón, cinco puntos merecen una reflexión:

1. El tratamiento con EI más ABLD vs doble dosis de EI.
2. La posibilidad terapéutica de ABLD solos.
3. El tratamiento con EI más ARLT vs EI.
4. El tratamiento con EI más ARLT vs doble dosis de EI.
5. El tratamiento con EI más ARLT vs EI más ABLD.

Para el primero, el trabajo de Karl-Christian Bergmann<sup>30</sup> y colaboradores, donde se plantea como objetivo comparar la eficacia terapéutica de la asociación de EI y un ABLD frente a doble dosis de EI, responde adecuadamente. Se trata de un ensayo clínico multicéntrico, doble ciego, con grupos paralelos de salmeterol 50 mcg, más fluticasona 250 mcg dos veces al día o fluticasona 500 mcg dos veces al día; un periodo previo de dos semanas a la aleatorización, y doce semanas de tratamiento. En el análisis de las variables PEF, síntomas, días libres de asma y utilización de ABCD como medicación de rescate, se concluye que la combinación de EI y ABLD es tan eficaz o superior como doblar la dosis de EI en pacientes con asma persistente moderada que permanecen con síntomas y requieren terapéutica suplementaria (Tabla VII).

El segundo punto esta relacionado con la tendencia práctica de prescribir ABLD en pacientes con asma persistente controlada, en monoterapia. El estudio SOCS (salmeterol o corticosteroides) de Lazarus<sup>31</sup> et al., que nace con el objetivo de examinar la eficacia de salmeterol, un ABLD como terapia sustitutiva en pacientes asmáticos bien controlados con dosis bajas de EI (triancinolona), responde a esta cuestión. Es un estudio doble ciego, grupos paralelos de salmeterol 42 mcg, triancinolona 400 mcg o placebo dos veces al día durante 16 semanas, con un periodo de 6 se-

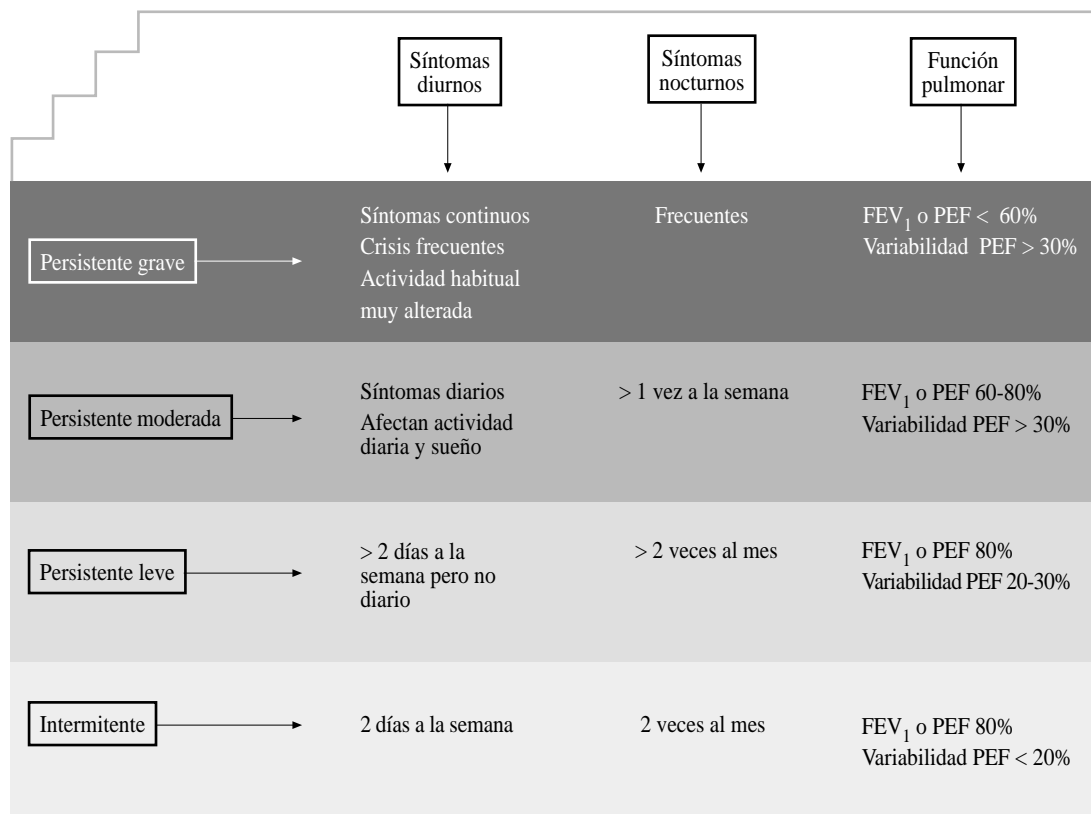
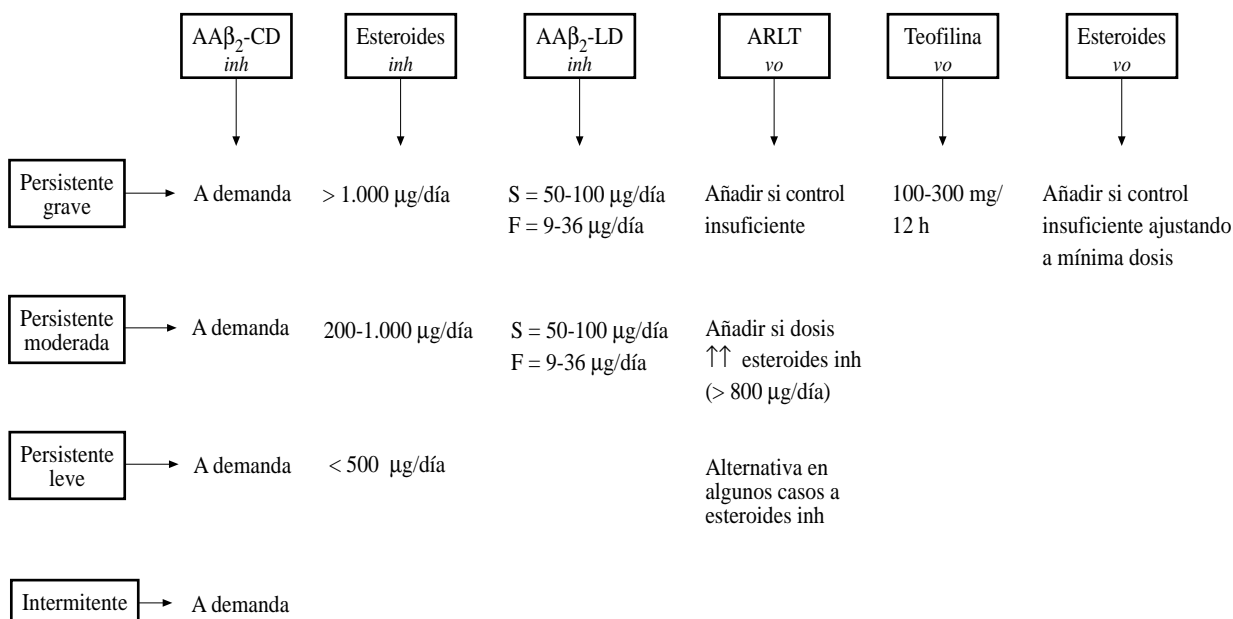


Figura 1. Clasificación clínica de gravedad. Adultos. Tomado de Guía Española para el manejo del asma (GEMA). 2003



AA $\beta_2$ -CD = agonista adrenérgico- $\beta$  corta duración (salbutamol o terbutalina)

AA $\beta_2$ -LD = agonista adrenérgico- $\beta$  larga duración (S = salbutamol; F = formoterol)

Esteroides inhalados: budesonida, beclometasona, fluticasona (a mitad de las dosis); Esteroides orales: prednisona, metilprednisolona, deflazacort

ARLT = antagonista de los receptores de los leucotrienos (montelukast o zafirlukast)

Figura 2. Tratamiento de mantenimiento. Adultos. Tomado de Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA). 2003

**TABLA III.** Criterios clínicos de control del asma según GINA y GEMA

1. Mínimos síntomas crónicos
2. Sin limitación de la actividad habitual
3. Mínimas exacerbaciones
4. Ausencia de visitas a urgencias
5. Función pulmonar normal (o cerca)
6. Variabilidad del PEF < 20%
7. Mínimo uso de medicación de rescate
8. Mínimos efectos adversos farmacológicos

manas (*run-in*) previo a la aleatorización con triancinolona, donde se evidencia que los ABLD como tratamiento único no están indicados en el asma persistente, y que su utilización produce incremento de los marcadores de la inflamación, medido por las variables de eosinofilia en esputo y óxido nítrico exhalado, y

aumenta el riesgo de perder el control de la enfermedad, analizado en número de exacerbaciones (Fig. 3).

Para el apartado tercero y cuarto, la revisión sistemática Cochrane de Ducharme<sup>32</sup> et al., contesta ajustadamente. Realizada con el objetivo de examinar la eficacia y seguridad de los ARLT adicionados a EI y compararla con EI, se concluye que la incorporación de ARLT a la terapéutica con EI produce una modesta mejoría sobre la función pulmonar y eosinofilia y, si bien, su efecto puede ser comparable a incrementar la dosis de EI, no se puede confirmar la equivalencia de ambas opciones terapéuticas.

El trabajo de Leif Bjermer<sup>33</sup> et al. puede ser oportuno para contestar a la comparación entre asociar un ARLT a los EI, o un ABLD, que corresponde al quinto punto. Un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos con seguimiento de un año, en el que se concluye que ambas asociaciones serían de una eficacia similar respecto a la protección de exacerbaciones, pero diferentes en términos de la variable eosinofilia en esputo o en sangre periférica, que de modo significativo favorece la asociación de ARLT más EI.

*Cuarto escalón (asma persistente grave).* El tratamiento puede implicar EI a dosis elevadas (hasta 2.000 mcg), ABLD, ARLT,

**TABLA IV.** Dosis equipotenciales estimadas para los esteroides inhalados

	Dosis bajas	Dosis medias	Dosis altas
Beclometasona	200-500 µg	500-1.000 µg	> 1.000 µg
Budesonida	200-400 µg	400-800 µg	> 800 µg
Fluticasona	100-250 µg	250-500 µg	> 500 µg
Flunisolida	500-1.000 µg	1.000-2.000 µg	> 2.000 µg
Triamcinolona	400-1.000 µg	1.000-2.000 µg	> 2.000 µg
Ciclesonida*	100-200 µg	200-400 µg	> 400 µg

\*de próxima comercialización en España  
Modificado de la Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA), 2003.

**TABLA V.** Agonistas adrenérgicos-β<sub>2</sub> inhalados

	Cantidad por inhalación (mg)		Tiempo del efecto (minutos)		
	Inhalador presurizado	Polvo seco	Inicio	Máximo	Duración
<b>Acción corta</b>					
Salbutamol	0,1	–	3-5	60-90	180-360
Terbutalina	0,25	0,5	3-5	60-90	180-360
Fenoterol	0,05	0,2	3-5	60-90	180-360
<b>Acción larga</b>					
Formoterol	0,012	0,009-0,0045	3-5	60-90	660-720
Salmeterol	0,025	0,05	20-45	120-240	660-720

Modificado de la Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA), 2003.

**TABLA VI.** HRB PC<sub>20</sub> en los 4 grupos de tratamiento

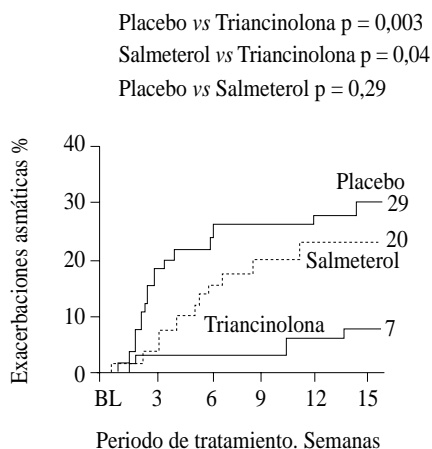
	Basal	After therapy	P
Grupo A: Montelukast 10 mg	291,66 ± 90,03	600,00 ± 310,42	< 0,02
Grupo B: Budesonida 800 mcg	317,86 ± 177,16	771,43 ± 400,82	< 0,001
Grupo C: Montelukast 10 mg + Budesonida 800 mcg	256,33 ± 214,31	720,83 ± 293,45	< 0,001
Grupo D: Budesonida 1.600 mcg	338,76 ± 303,65	816,92 ± 517,17	< 0,001

*Comparación entre grupos (ANOVA): no significativo; Grupo A vs C; p < 0,005 (valores después de tratamiento). Modificado de: Pharmacology & Therapeutics 2003; 16: 111-14.*

**TABLA VII.** Cambios a las 12 semanas: PEF, síntomas, medicación de rescate

	S+FP (100/500) mcg/día	FP (1.000) mcg/día	Diferencias (95% CI)	p
MPEF	+ 52 (76)	+ 36 (65)	16,6 (1,1; 32,0)	0,0356
EPEF	+ 46 (73)	+ 29 (65)	18,1 (3,1; 33,0)	0,0178
Síntomas	-1,5 (1,4)	- 1,0 (1,5)	-0,5 (-0,78; -0,22)	0,0005
Días libres de asma	+49 (38)	+ 38 (40)	12,6 (4,0; 20,7)	0,0038
β <sub>2</sub> de rescate	-1,6 (1,9)	- 1,0 (2,2)	-0,84 (-1,13; -0,37)	0,0001

*Modificado de: Karl-Christian Bergmann et al. Swiss Med Wkly 2004; 134: 50-58.*

**Figura 3.** Curvas de supervivencia (Kaplan-Meier). Exacerbaciones.

teofilinas y el uso frecuente o continuado de esteroides orales, en la dosis menor que proporcione el control más adecuado.

### BUSCANDO EL CONTROL

Para buscar, e intentar conseguir, un control de la enfermedad en los pacientes con asma es necesario, en primer lugar, definir qué se entiende como control adecuado. Las guías, tanto GINA como GEMA, lo contemplan como la mínima presencia o la ausencia de síntomas crónicos día y noche, el mínimo nú-

mero de exacerbaciones, el uso de la menor cantidad de medicación de rescate, un PEF normal y una variabilidad del mismo inferior al 20%, con el menor número de efectos secundarios y la posibilidad de desarrollar una vida activa, en la que se incluye el ejercicio físico.

La mayoría de los trabajos referenciados, y los que se citan en las guías, manejan algunos de los puntos señalados o una combinación de los mismos para delimitar o referirse al control del asma, incluso con diferentes grados de matiz para algunos de ellos como en el caso de las exacerbaciones, pero cuando un paciente está tratado no es apropiado usar marcadores de control que no son óptimos para definir la gravedad.

Las guías son rígidas a la hora de instaurar un tratamiento, y no se tienen en cuenta variaciones interindividuales, o diferentes respuestas en distintos grupos de asmáticos, en que se pueden encontrar matices de eficacia terapéutica. También el hecho de que gravedad y tratamiento estén involucrados en un ajuste escalonado posiciona y dirige hacia múltiples evaluaciones y variaciones del tratamiento en relación con la gravedad.

El grado de control del asma es muy pobre<sup>33</sup>, y puede que esta deficiencia se deba a que los enfermos no están recibiendo el tratamiento adecuado, o que el enfoque terapéutico sea complicado, cuando lo que se precisa es la simplicidad. En esta dirección la combinación de fármacos inhalados constituye una gran ventaja<sup>34</sup>.

### CONCLUSIONES

- El control del asma no es una respuesta categórica.
- Clasificación clínica y etiqueta terapéutica deberían ser puramente orientativas.
- Algunas de las recomendaciones precisarían de estudios mejor diseñados.

- Las asociaciones terapéuticas de EI y ABLD en un solo inhalador simplifican el tratamiento y puede que su utilización tenga que ser más temprana.
- Mientras surgen las mejores clasificaciones, las mejores evidencias y los nuevos fármacos, debemos utilizar bien lo que tenemos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. NHLBI/WHO Workshop Report, 2004. <http://www.ginasthma.com>.
2. Guía Española para el manejo del asma. Associació Asmatològica Catalana (AAC). Grupo de Respiratorio de Atención Primaria (GRAP). Sociedad Española de Medicina Rural y Generalista (SEMERGEN) Sociedad Española de Neumología Pediátrica (SENP). Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). <http://www.gemasma.com>.
3. Thoracic Society of Australia and New Zealand. Asthma management plan. Woolcock A, Rubinfeld AR, Seale JP, Landau LL, Antic R, Mitchell C, Rea HH, Zimmerman P. *Med J Aust* 1989; 151(11-12): 650-3.
4. NIH. National Heart, Lung, and Blood Institute. Global strategy for Asthma management and prevention. NHLBI/WHO Report Publication number 95-3659, enero 1995.
5. Laitinen LA. Damage of the airway epithelium and bronchial reactivity in patients with asthma. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: 599-606.
6. Djukanovic R. Mucosa inflammation in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 434-57.
7. Jeffery PK. Bronchial biopsies in asthma. An ultrastructural, quantitative study and correlation with hyperreactivity. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 1745-53.
8. Jackson R, Sears MR, Beaglehole R, Rea HH. International trends in asthma mortality: 1970-1985. *Chest* 1988; 94: 914-9.
9. Gaddie J, Petrie GR, Reid IW, Skinner C, Sinclair DJ, Palmer KN. Aerosol beclomethasone dipropionate: a dose-response study in chronic bronchial asthma. *Lancet* 1973; 2 (7824): 280-1.
10. Haahtela T, Jarvinen M, Kava T, Kiviranta K, Koskinen S, Lehtonen K, et al. Comparison of beta2-agonist, terbutaline, with an inhaled corticosteroid, budesonide, in newly detected asthma. *N Engl J Med* 1991; 325: 388-92.
11. British Thoracic Society; Scottish Intercollegiate Guidelines Network. British guideline on the management of asthma. *Thorax*. 2003; 58: i1-i94. <http://www.brit-thoracic.org.uk>.
12. Normativa sobre el diagnóstico y tratamiento del asma crónica y aguda. Recomendaciones SEPAR nº 20. Grupo de Trabajo de la SEPAR: A. de Diego, J. B. Galdiz, P. Casan, F. Duce, A. López Viñas, N. Cobos, F. Manresa, C. Picado, V. Plaza, L. Sánchez Agudo, E. González Pérez Yarza y J. Sanchis. Barcelona: Ed. Doyma SA. 1996.
13. Asher I, Boner A, Chuchalin A, Custovic A, Dagli E, Haus M, et al. Prevention of allergy and asthma: *Allergy* 2000; 55: 1069-88.
14. Bousquet J, Yssel H, Vignola AM. Is allergic asthma associated with delayed fetal maturation or the persistence of conserved fetal genes? *Allergy* 2000; 55: 1194-7.
15. Zeiger RS. Secondary prevention of allergic disease: an adjunct to primary prevention. *Pediatr Allergy Immunol* 1995; 6: 127-38.
16. Götzsche PC, Johansen HK, Schmidt LM, Burr ML. House dust mite control measures for asthma. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 4. Art. No.: D001187. pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD001187.pub2.
17. Barnes PJ, Pedersen S, Busse WW. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids. New developments. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: S1-53.
18. Jeffery PK, Godfrey RW, Adelroth E, Nelson F, Rogers A, Johanson SA. Effects of treatment on airway inflammation and thickening of basement membrane reticular collagen in asthma. A quantitative light and electron microscopic study. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 890-9.
19. Djukanovic R, Wilson JW, Britten KM, Wilson SJ, Walls AF, Roche WR, et al. Effect of an inhaled corticosteroid on airway inflammation and symptoms in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 669-74.
20. Boulet LP, Becker A, Berubé D, Beveridge R, Ernst P, on behalf of the Canadian Asthma Consensus Group. Summary of recommendations from the Canadian Asthma Consensus report, 1999. *CMAJ* 1999; 161 (11 upl): S1-S12.
21. Esdaile JM, Feinstein AR, Horwitz RI. A reappraisal of the United Kingdom epidemic of fatal asthma. Can general mortality data implicate a therapeutic agent? *Arch Intern Med* 1987; 147: 543-9.
22. Picado C, Montserrat JM, Lloberes P, Luengo M, Serra-Batlle J, Agustí A. Muerte por asma. Análisis de 21 casos. *Med Clin (Barc)* 1986; 87: 653-6.
23. Pearce N, Grainger J, Atkinson M, Crane J, Burgess C, Culling C, et al. Case-control study of prescribed fenoterol and death from asthma in New Zealand, 1977-81. *Thorax* 1990; 45: 170-5.
24. Ernst P, Spitzer WO, Suissa S, Cockcroft D, Habbick B, Horwitz RI, et al. Risk of fatal and near-fatal asthma in relation to inhaled corticosteroid use. *JAMA* 1992; 268: 3462-4.
25. Szeffler SJ, Martin RJ, Sharp King T, et al. Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 410-8.
26. North of England Evidence Based Guideline Development Project. The primary care management of asthma in adults. Newcastle upon Tyne: University of Newcastle upon Tyne, Centre for Health Services Research; 1999. Report No. 97.
27. Pauwels RA, et al. *Lancet* 2003; 361: 1071-76.
28. Ng D, Di Salvio F, Hicks G. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2004. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
29. Riccioni G, Della Vecchia R, D'Oraziob N, Sensia S, Guagnano MT. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* 2003; 16: 111-14.
30. Bergmann KC, et al. *SWISS MED WKLY* 2004; 134: 50-8.
31. Lazarus S, et al. *JAMA* 2001; 285: 2583-93.
32. Ducharme F, Schwartz Z, Kakuma R. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 1. Art. No.: CD003133.pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD003133.pub2. Leif Bjermer, Hans Bisgaard, Jean Bousquet, Leonardo M Fabbri, et al. *BMJ* 2003; 327: 891-5.
33. Vermeire PA, Rabe KF, Soriano JB, Maier WC. Asthma control and differences in management practices across seven European countries. *Respir Med* 2002; 96: 142-9.
34. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, Busse WW, Clark TJH, Pauwels RA, et al. Pedersen for the GOAL Investigators Group. Can Guideline-defined Asthma Control Be Achieved? *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 836-44.

# Fisiopatología del atrapamiento aéreo en la EPOC

G. Peces-Barba Romero

Servicio de Neumología, Fundación Jiménez Díaz – UTE, Madrid

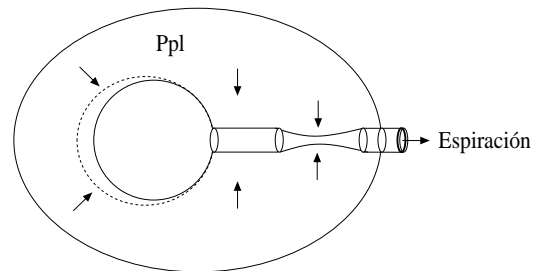
## INTRODUCCIÓN

El atrapamiento aéreo en la EPOC constituye uno de los fenómenos más importantes en la fisiopatología de esta enfermedad por ser en gran medida responsable de la disnea de los pacientes que la desarrollan. Es sensible a los cambios de patrón ventilatorio que se producen durante el ejercicio, se incrementa en situaciones de exacerbación de la enfermedad, es en parte responsable del incremento del trabajo respiratorio que estos pacientes padecen y su identificación es crucial en la aplicación de la ventilación mecánica durante la exacerbación.

El atrapamiento aéreo es un fenómeno fisiológico común que se presenta en situaciones de obstrucción al flujo aéreo y es la consecuencia del funcionamiento mecánico del sistema respiratorio, donde el espacio aéreo y la vía de conducción están sometidos a presiones pleurales negativas durante la inspiración, que favorecen la expansión de ambos, y a presiones pleurales positivas durante la espiración, que favorecen el colapso de ambos (Fig. 1). El volumen de reposo del sistema respiratorio (pulmón y caja torácica) se desplaza y alcanza un nuevo equilibrio de presiones en una posición más alta de llenado pulmonar que supone un incremento de la FRC por encima de los valores normales. El atrapamiento aéreo sucede frecuentemente en los casos de obstrucciones graves al flujo aéreo, tanto por pérdida de elasticidad pulmonar como cierre precoz de las vías aéreas durante la espiración. La hiperinsuflación dinámica, fenómeno asociado al atrapamiento aéreo, se define como un incremento del volumen pulmonar tele-espiratorio, por encima del volumen de reposo, que se debe generalmente a la acción de fuerzas dinámicas que actúan al final de la espiración y que rompe el estado de equilibrio de fuerzas que deberían existir en el punto de reposo (Fig. 2). La PEEP (presión positiva al final de la espiración) intrínseca o auto-PEEP es el nivel de presión positiva alveolar existente al final de la espiración como consecuencia de la hiperinsuflación dinámica.

## CAUSAS DEL ATRAPAMIENTO AÉREO

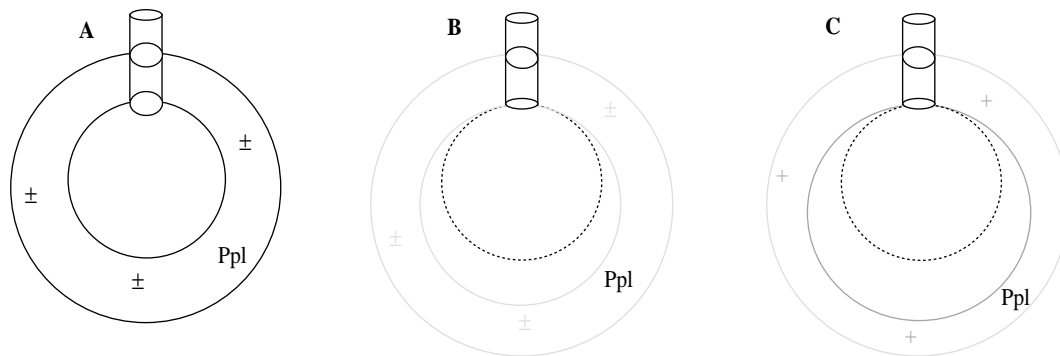
Si el atrapamiento aéreo se produce siempre que exista un cierre precoz de las vías aéreas durante la espiración, la hiperinsu-



**Figura 1.** Esquema de funcionamiento mecánico del sistema respiratorio. Durante la inspiración, la presión pleural (Ppl) negativa se transmite a todas las estructuras intratorácicas y se facilita la expansión de las vías aéreas y alveolos. Durante la espiración, la presión pleural positiva, igualmente transmitida a todas las estructuras intratorácicas puede provocar el colapso de la vía aérea cuando la presión de su interior se iguala a la pleural. En las enfermedades obstructivas este colapso se acentúa y se anticipa el atrapamiento aéreo.

flación dinámica se produce por cambios agudos en el cierre precoz de estas vías y siempre que el tiempo espiratorio sea insuficiente para alcanzar el punto de reposo previo al siguiente ciclo respiratorio. El nivel de presión que genera la hiperinsuflación no tiene por qué estar estrechamente relacionado con el nivel de atrapamiento aéreo. Este último depende de la compliancia del sistema respiratorio. Con una compliancia baja, un mismo nivel de auto-PEEP generará menor atrapamiento que con una compliancia normal o alta. Incluso si la hiperinsuflación ocurre de manera crónica y gradual, puede existir un remodelado de las estructuras torácica y pulmonar que lleguen a atenuar el nivel de auto-PEEP<sup>1</sup>, como sucede en la evolución natural de la obstrucción al flujo aéreo, donde los mecanismos favorecedores del atrapamiento se van acompañando de los mecanismos compensadores, de expansión de la caja torácica, de manera que el atrapamiento no genera sobrepresión (Fig. 2). En las situaciones acompañadas de un incremento de la demanda ventilatoria, como el ejercicio, y en los casos de exacerbación, este fenómeno se agrava, se rompe el equilibrio antes alcanzado y se produce hiperinsuflación dinámica y auto-PEEP, con el consiguiente empeoramiento funcional añadido (Fig. 2). También puede suceder que se produzca auto-PEEP e hiperinsuflación dinámica en unas unidades pulmonares y no en

**Correspondencia:** Dr. Germán Peces-Barba Romero, Servicio de Neumología, Fundación Jiménez Díaz, Avda. de los Reyes Católicos, 2, 28040 Madrid  
e-mail: gpeces@fjd.es



**Figura 2.** Atrapamiento aéreo. Representación esquemática de diferentes posiciones del pulmón y de la caja torácica al final de la espiración. A: Equilibrio de presiones pleurales al final de la espiración con FRC normal en un pulmón sano. B: Atrapamiento aéreo con incremento de la FRC sin incremento de presiones pleurales por adaptabilidad de la caja torácica. C: Atrapamiento aéreo con hiperinsuflación dinámica y presencia de presión pleural positiva al final de la espiración (auto-PEEP). (Ppl = presión pleural).

otras, con un resultado global que no altere las medidas pulmonares totales. Estos fenómenos de irregularidades en los cierres de unas unidades respecto de otras tienen de por sí una tendencia a la distribución interregional, con aparición más intensa y precoz en las zonas pulmonares dependientes y con intensificación si se realizan espiraciones forzadas. También es posible lo contrario, presencia de auto-PEEP sin atrapamiento acompañante cuando la activación de los músculos espiratorios desplaza el volumen de reposo, como sucede en sujetos normales durante el ejercicio<sup>2</sup> o en respuesta a una PEEP extrínseca<sup>3</sup> y en pacientes con EPOC por incremento de presión abdominal producido por la acción de los músculos abdominales durante la espiración<sup>4,5</sup>. Aunque la obstrucción al flujo aéreo es la principal causa de atrapamiento aéreo, su presencia no predice el grado real de hiperinsuflación. De hecho, si los flujos espiratorios disponibles en un sujeto son suficientes para mantener una adecuada ventilación en reposo, el volumen tele-espiratorio no tiene por qué aumentar, aunque exista limitación al flujo aéreo<sup>6</sup>.

### FISIOPATOLOGÍA DE LA OBSTRUCCIÓN

En la EPOC, la obstrucción está principalmente situada en la periferia pulmonar, donde se sitúan las vías aéreas pequeñas, que abarcan desde la 4ª hasta la 14ª generación bronquial y tienen menos de 2 mm de diámetro. Esta zona contribuye en menos del 25% a las resistencias totales al flujo aéreo, de ahí que se le denominara como la “gran zona silente”, puesto que incluso estando muy afectadas apenas llegan a presentar alteración funcional<sup>7</sup>. El componente de enfisema de la EPOC se puede clasificar según la forma en que el acino esté destruido<sup>8</sup> en enfisema centroacinar, que se desarrolla en la porción central del acino, cerca de los bronquiolos respiratorios y predomina en los lóbulos superiores y en enfisema panacinar, que implica el agrandamiento de los espacios aéreos distribuido de una manera más uniforme a lo largo de todo el acino; se observa con mayor frecuencia en las regiones pulmonares inferiores y está especialmente relacionado con el déficit de la enzima  $\alpha 1$ -antitripsina. Actualmente se sabe que ambos tipos de enfisema pueden coexistir en el mismo pulmón y, exceptuando los casos puros de déficit de la enzima  $\alpha 1$ -antitripsina, no tienen una diferenciación patogénica reconocida en el desarrollo de la EPOC. Se reconoce al tabaco como principal agente cau-

sante de esta enfermedad, aunque no se sabe por qué en su desarrollo predomina un tipo u otro de enfisema. Por ello, las nuevas normativas prefieren utilizar este término de EPOC en lugar del de enfisema o bronquitis crónica por separado<sup>9,10</sup>. Existe otra variedad anatómica de enfisema, el enfisema distal o paraseptal, que se localiza en regiones subpleurales del pulmón y en los adyacentes a los septos pulmonares. Esta forma puede evolucionar hacia la formación de bullas y neumotórax.

Además de las diferencias en la situación del acino afectado, las dos formas morfológicas mayores (centroacinar y panacinar) tienen también distintas características funcionales y de afectación tanto de las pequeñas vías aéreas como del tejido conectivo<sup>11,12</sup>. Respecto a las diferencias funcionales, se ha observado una mayor distensibilidad y pérdida de retracción elástica en las formas de predominio panacinar, que tiende a estar conservadas, e incluso disminuidas en las formas de predominio centroacinar por la presencia de un componente asociado de fibrosis peribronquiolar<sup>11</sup>. Este último tipo de enfisema tiene además un mayor componente de inflamación de las vías aéreas que produce una disminución más acentuada en los flujos pulmonares comparado con la disminución de los flujos encontrada en el enfisema de predominio panacinar.

En todos los casos de EPOC el concepto de obstrucción al flujo aéreo queda implícito por la presencia de una espirometría obstructiva, una espirometría que debe realizarse con el máximo esfuerzo espiratorio, sin embargo, este hecho no implica que durante una respiración a volumen corriente exista también una limitación al flujo aéreo. Para distinguir estos dos conceptos, algunos autores utilizan el término de “limitación al flujo espiratorio” (EFL) cuando ésta también se presenta en la respiración a volumen corriente, porque no todos los casos de EPOC tienen también EFL a volumen corriente<sup>13</sup>. Cuando la limitación al flujo espiratorio llega a presentarse durante la respiración a volumen corriente, aparecerán los fenómenos de hiperinsuflación dinámica y de auto-PEEP, con el consiguiente incremento en el trabajo de la respiración, desventaja mecánica de los músculos inspiratorios, consecuencias hemodinámicas y aparición de la disnea<sup>14</sup>.

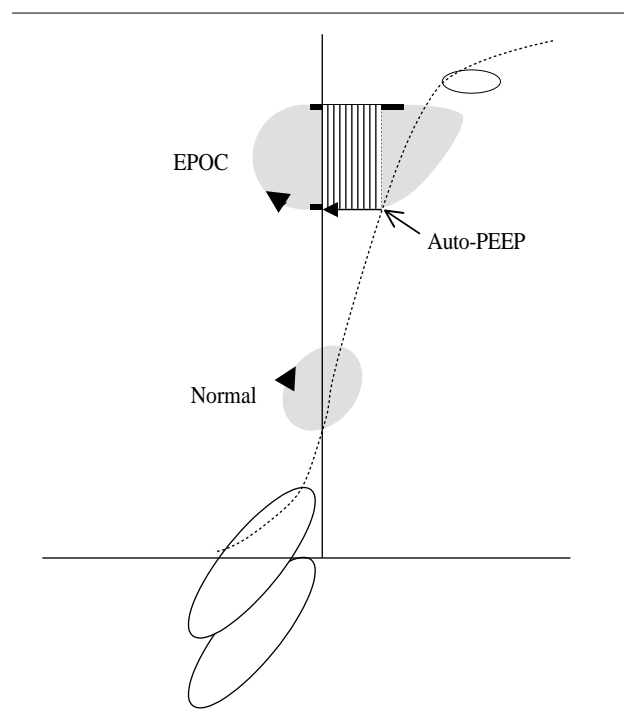
A pesar de las marcadas consecuencias que tiene la presencia de la EFL en los pacientes con EPOC, su prevalencia y sig-

nificado clínico no ha sido estudiado adecuadamente hasta la actualidad.

### CONSECUENCIAS DEL ATRAPAMIENTO AÉREO

El atrapamiento aéreo obliga a la adopción de una nueva situación de equilibrio de las fuerzas elásticas del pulmón y la caja torácica y a un cambio en la disposición de los músculos respiratorios introduciendo una serie de desventajas mecánicas que acaban produciendo un incremento del trabajo respiratorio. Este nuevo equilibrio de fuerzas supone tener que respirar en una zona más alta de la curva de presión-volumen. Esta zona, de mayor volumen pulmonar, se acompaña de una menor resistencia de las vías aéreas, pero también de una menor compliancia. De esta forma, la presión elástica requerida para mover el volumen corriente tiene que ser mayor que a volúmenes más bajos, tanto por la rigidez que acompaña a la hiperinsuflación como por la auto-PEEP, que supone un desfase entre el comienzo del esfuerzo inspiratorio y el comienzo real de la inspiración. Ambos componentes juntos ocasionan un mayor desgaste de energía que facilita la aparición de disnea en los pacientes que lo padecen. Cuando estos pacientes tienen que ser sometidos a ventilación mecánica asistida por exacerbación, su esfuerzo inspiratorio estimado puede llegar a alcanzar hasta el 47% del esfuerzo inspiratorio total<sup>15</sup>, hasta que el respirador detecta el umbral de impulso inspiratorio y suministra la ventilación asistida. Este fenómeno mecánico, secundario a la auto-PEEP que genera el atrapamiento aéreo debe ser identificado y compensado con un nivel adecuado de PEEP externa para facilitar la adaptación a la ventilación asistida, invasiva o no invasiva, y asegurar el éxito de este tratamiento. Estos mecanismos pueden analizarse más fácilmente en la figura 3, donde se representa en una curva de presión volumen los típicos lazos de un sujeto normal respirando a volumen corriente y de un sujeto de exacerbación de una EPOC, respirando también a volumen corriente, pero en una zona mucho más elevada de la curva y desarrollando un trabajo respiratorio visiblemente mayor debido principalmente al desplazamiento de la presión de equilibrio, punto donde finaliza la espiración y se inicia la inspiración. En este punto, de presión positiva, los músculos inspiratorios deben desarrollar un trabajo inicialmente no eficaz porque primero deben conducir el sistema a la presión de cero para, a partir de aquí, y sólo cuando la presión comienza a ser negativa, comenzar finalmente la inspiración.

En cuanto a la función de los músculos respiratorios, se sabe que la hiperinsuflación genera un acortamiento de la longitud de las fibras de los músculos inspiratorios y que altera la configuración de los distintos grupos musculares afectando significativamente la fuerza muscular inspiratoria que pueda llegar a desarrollarse. El diafragma es el músculo más afectado, ya que cambia la configuración ideal de su cúpula, pierde su zona de aposición y su capacidad expansora de las costillas inferiores<sup>18</sup>. Ello hace que se reduzca el desplazamiento caudal de la cúpula y su acción elevadora de las costillas inferiores, que en el caso extremo puede llegar a producir un movimiento paradójico de hundimiento de estas costillas en inspiración<sup>17</sup>. En algunas ocasiones, principalmente con atrapamientos aéreos graves, puede llegar a aparecer un cierto compromiso hemodinámico en respiración espontánea, ya que la presencia de auto-PEEP supone la presencia de un incremento de la presión intratorácica teleespiratoria. Difícilmente este incremento de presión teleespiratoria intratorácica llega a limitar el retorno venoso, ya que se ve compensado inmediata-



**Figura 3.** Efectos del atrapamiento aéreo sobre la curva de presión-volumen del sistema respiratorio. Sobre la curva de presión volumen completa del sistema respiratorio (línea discontinua) se superponen las curvas desarrolladas a volumen corriente de un sujeto normal y de un sujeto con EPOC y atrapamiento aéreo. Las áreas de las zonas sombreadas representa el trabajo respiratorio desarrollado durante la respiración a volumen corriente en los dos casos. El sujeto normal respira en la zona de la curva donde existe mayor pendiente (mayor ventaja mecánica), termina la espiración en el punto de presión cero y desarrolla menor trabajo respiratorio. El paciente con EPOC realiza el volumen corriente en una zona más alta de la curva, con menor pendiente (mayor ventaja mecánica), la espiración termina en un punto de presión positiva y desarrolla mayor trabajo respiratorio. El punto de presión equivalente al final de la espiración determina la auto-PEEP. Su presencia hace que se incremente en gran medida el trabajo respiratorio (área marcada con trama). El esfuerzo inspiratorio debe comenzar partiendo de una presión positiva, pero hasta que la presión no alcanza los valores negativos la inspiración no se hace efectiva.

mente por el elevado esfuerzo inspiratorio siguiente, que hace que esta presión descienda y que no se afecte al retorno venoso, llegando incluso a poder incrementarlo antes que a disminuirlo y siendo mayor el riesgo de *cor pulmonale* por aumento de la postcarga del ventrículo derecho que el riesgo de reducción del retorno venoso<sup>18</sup>.

Las alteraciones funcionales anteriormente mencionadas se ven incrementadas en situaciones de esfuerzo, cuando el paciente con EPOC debe realizar un incremento de la ventilación con aumento de la frecuencia respiratoria. La aparición de este nuevo patrón respiratorio invariablemente conduce a un incremento del atrapamiento aéreo que se correlaciona con un incremento de la disnea. Así se ha demostrado en un grupo de pacientes con EPOC al realizar un ejercicio equivalente al 33% de su carga máxima teórica, donde se comprobó que los cambios en la disnea, evaluados por la escala de Borg, correlacionaban con los cambios en la IC ( $r = 0,69$ )<sup>19</sup>. Esta correlación está en re-

lación con la también existente en reposo y que queda demostrada por la asociación entre la mejoría de la disnea y la mejoría de la IC cuando se administra un broncodilatador<sup>20</sup>. Estos datos permiten hacer pensar de una manera razonable que el incremento en la IC inducido por el broncodilatador se acompaña de un incremento del volumen corriente también durante el ejercicio, con la consiguiente mejoría en la capacidad ventilatoria y la tolerancia al esfuerzo<sup>21</sup>. De acuerdo con esta idea, estaría el dato de que cuando existe una limitación para aumentar el volumen corriente en respuesta al impulso de los centros respiratorios durante un esfuerzo, la disnea se acentúa<sup>22,23</sup>. Esta disociación entre el impulso de los centros respiratorios y la respuesta mecánica del pulmón, también denominada disociación neuro-mecánica, puede estar dentro de las principales causas de aparición de la disnea durante el ejercicio en pacientes con EPOC<sup>21</sup>. Esta disociación se hace más evidente en el punto donde el volumen corriente ya no puede incrementarse más porque se alcanza el límite de reducción del volumen de reserva inspiratorio, dato que se reproduce en sujetos normales durante una prueba de esfuerzo en la que se introduce una limitación mecánica para forzar atrapamiento y un incremento del espacio muerto para potenciar la respuesta al CO<sub>2</sub>. En el punto donde los sujetos normales no podían seguir incrementando su volumen corriente la disnea hacía rápidamente su aparición<sup>23</sup>.

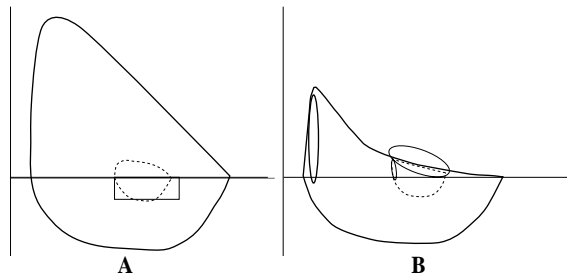
Dado el carácter multifactorial de la disnea y de la limitación al ejercicio en la EPOC, no queda claro por qué pequeños incrementos de la IC, con valores en torno a 300 ml, pueden llegar a ser clínicamente tan importantes. Disponemos de datos que correlacionan estas variables<sup>24,25</sup>, pero los mecanismos por lo que los broncodilatadores aumentan la IC y mejoran los síntomas tanto en reposo como durante el ejercicio no están del todo aclarados. Una posible explicación podría ser el efecto de broncodilatación periférica que pueden tener los broncodilatadores en general, como lo muestra el hecho de que mejoren variables que exclusivamente dependen de cambios en la periferia pulmonar, como la técnica de medición de la distribución de la ventilación con gases de distinta densidad como el helio y el SF<sub>6</sub>. Con esta prueba pueden medirse por separado las pendientes de las fases III de estos gases. La pendiente de la fase III de un nitrograma o de cualquier gas inerte está influenciada por alteraciones tanto a nivel central y como a nivel periférico en la distribución de la ventilación. Pero, al analizar simultáneamente dos gases de distinto peso molecular, como el helio y el SF<sub>6</sub>, sus diferentes propiedades difusivas hacen que, estando los dos de similar modo influenciados por las alteraciones centrales, en cambio difieren en su comportamiento con las alteraciones periféricas. De esta manera, la diferencia de las pendientes de las fases III de helio y de SF<sub>6</sub> estará exclusivamente influenciada por alteraciones que acontecen en la periferia pulmonar<sup>26</sup>. Analizando la respuesta broncodilatadora en pacientes con patrón espirométrico obstructivo, se ha llegado a observar que la aplicación de un broncodilatador produce, además de una clara mejoría en el FEV<sub>1</sub>, una mejoría adicional en la diferencia de estas pendientes de las fase III de estos gases, confirmando así la presencia de una broncodilatación tanto a nivel central como periférico<sup>27</sup>. Si se asume que el atrapamiento aéreo se produce por fenómenos fisiológicos de la periferia pulmonar, con colapso precoz de sus vías aéreas (Fig. 1), puede ser fácilmente comprensible que una mejoría de la funcionalidad de la misma estaría claramente relacionada con una mejoría en el atrapamiento aéreo.

La exacerbación de la EPOC en cierto modo conduce a unas condiciones funcionales similares a la que padecen estos mismos pacientes cuando realizan un ejercicio más o menos intenso. La definición de exacerbación en la EPOC no es muy precisa, pero generalmente siempre incluye situaciones de incremento de la disnea y de la producción o purulencia del esputo<sup>28</sup>. En este nuevo estado fisiopatológico, los pacientes padecen un incremento agudo de la resistencia de las vías aéreas junto a una hipersecreción mucosa que juntos generan un adelantamiento en el cierre de las vías aéreas periféricas en espiración y, secundariamente, un mayor atrapamiento. Durante la exacerbación de la EPOC también se produce un incremento de las alteraciones de los cocientes de ventilación/perfusión y un incremento del espacio muerto fisiológico con hipoxemia inicial, seguida o no de hipercapnia. En respuesta a esta alteración en el intercambio de gases, existe una activación de los centros respiratorios en un intento de incrementar la ventilación por minuto<sup>29</sup>, pero la limitación mecánica existente hace que la respuesta no sea la esperada y en algunos casos simplemente se produce un incremento de la frecuencia respiratoria sin incremento asociado de la ventilación. En esta nueva situación, con un patrón ventilatorio que no es el adecuado porque el tiempo espiratorio se acorta, se favorece la aparición de un incremento adicional del atrapamiento aéreo y de la auto-PEEP.

#### DIAGNÓSTICO DEL ATRAPAMIENTO AÉREO

El atrapamiento aéreo se refleja en un incremento del volumen residual y de la capacidad residual funcional. En clínica se utilizan la pletismografía y la técnica de dilución de un gas inerte para acceder a estos volúmenes. Ambas técnicas son igualmente válidas, pero tienen sus limitaciones, especialmente en los casos de obstrucciones graves. En la pletismografía porque se arrastra un error al asumir que la presión de oclusión en la boca refleja la presión alveolar y en la dilución porque se necesitan tiempos muy prolongados para alcanzar el equilibrio del gas inerte, debido a las acentuadas alteraciones que existen en la distribución de la ventilación<sup>30</sup>. Una medida indirecta del atrapamiento aéreo, pero más accesible en su realización, es la capacidad inspiratoria, o volumen existente desde la posición de reposo de la FRC hasta la capacidad pulmonar total. Tiene la ventaja de poder realizarse fácilmente durante la realización de una espirometría. En cambio, los valores teóricos de la IC pueden no ser del todo aplicables en la población anciana<sup>30</sup>. Los valores normales de la IC habitualmente se obtienen desde la diferencia entre los valores teóricos de la TLC y los de la FRC. En cualquier caso, dado que la determinación de la IC es sencilla, su valor debería tenerse en cuenta como marcador a la hora de valorar la mejoría en la disnea en reposo, como sucede en la prueba broncodilatadora<sup>31</sup>. La diferencia entre la capacidad vital forzada y la capacidad vital inspirada lenta también puede considerarse como reflejo del aire atrapado<sup>9</sup>.

Como el atrapamiento aéreo se produce en los casos en los que existe limitación al flujo espiratorio durante la respiración a volumen corriente, una aproximación a la determinación de la presencia de este atrapamiento sería medir esta limitación. Para demostrar la presencia de EFL se requiere poner en evidencia que un incremento de la presión transpulmonar no es capaz de generar un incremento del flujo espiratorio. Pero este método es complejo e invasivo porque necesitaría de la medición de las presiones esofágicas. Una aproximación a esta limitación consiste en



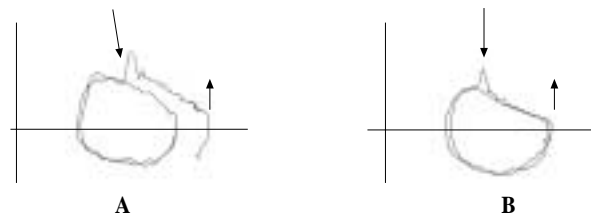
**Figura 4.** Curvas de flujo volumen a espiración forzada (líneas continuas) y a volumen corriente (líneas discontinuas) en un sujeto normal (A) y con obstrucción grave al flujo aéreo (B). A diferencia de lo que puede apreciarse en “A”, en “B” puede observarse que los flujos utilizados a volumen corriente llegan a alcanzar los flujos espiratorios máximos indicando que la limitación al flujo espiratorio también se manifiesta durante la respiración a volumen corriente y que el atrapamiento aéreo puede hacer su aparición.

**TABLA I.** Métodos clínicos de estimación de la auto-PEEP

En respiración espontánea
Determinación de la presión pleural por balón esofágico
En ventilación mecánica invasiva controlada
Oclusión tele-espiratoria
Pausa tele-espiratoria
Sustitución por PEEP

superponer las curvas de flujo volumen a volumen corriente y al esfuerzo máximo<sup>32</sup>, de manera que si los flujos a volumen corriente son inferiores a los obtenidos a máximo esfuerzo espiratorio no existe EFL. Según estas curvas, los sujetos normales nunca llegan a presentar EFL, ni siquiera al realizar ejercicios máximos, pero pacientes con EPOC grave pueden presentar EFL en reposo ya que sus flujos llegan a ser iguales a los máximos alcanzados a espiración forzada (Fig. 4). Pero este método tiene una serie de problemas técnicos que invalidan su uso generalizado, como son los derivados de la compresión intratorácica del gas, la correcta alineación de las curvas y otros cambios mecánicos que desaconsejan su aplicación como método de detección de la presencia de EFL<sup>33</sup>. Para salvar algunos de estos problemas, recientemente se ha introducido la técnica de la realización de la curva de flujo volumen respirando a volumen corriente e introduciendo una pequeña presión negativa durante la espiración<sup>34</sup>. De esta manera, se vuelven a comparar sucesivas curvas a volumen corriente, con y sin presión negativa espiratoria. Si al aplicar presión negativa existe incremento de los flujos espiratorios, se considera que no se había llegado al límite y que no existe EFL. En cambio, si las curvas son superponibles con y sin presión negativa, se considera que existe EFL, ya que la aplicación de ésta no es capaz de incrementar el flujo espiratorio por estar ya en su límite alcanzable (Fig. 5).

Cuando existe hiperinsuflación dinámica que genera auto-PEEP, la determinación de esta última puede considerarse como reflejo de la existencia del incremento del volumen intrapulmo-



**Figura 5.** Efecto de la presión negativa (-5 cmH<sub>2</sub>O) aplicada sobre la vía aérea durante la espiración. Se representan las curvas de flujo volumen durante la respiración a volumen corriente en un sujeto normal (A) y con obstrucción grave al flujo aéreo (B). Las flechas indican el inicio y el final de la aplicación de la presión negativa. En “A” puede observarse el aumento de los flujos y del volumen espirado cuando se aplica la presión negativa. En “B” la presión negativa no es capaz de aumentar los flujos ni el volumen, indicando que la respiración a volumen corriente se viene realizando en presencia de una limitación al flujo espiratorio y que el atrapamiento aéreo puede estar haciendo su aparición. Modificado de [33].

nar. La medición de la auto-PEEP requiere del uso de un balón esofágico para estimar las presiones pleurales o del análisis de las curvas de presión-volumen en sujetos sometidos a ventilación mecánica invasiva controlada (Tabla I).

Para compensar esta alteración mecánica los pacientes tienden a reproducir una respiración con labios fruncidos, mecanismo adaptativo natural de los pacientes con EPOC e hiperinsuflación que facilita una espiración pausada, retrasa el colapso y disminuye el atrapamiento aéreo produciendo una mejoría en el volumen corriente y en la saturación de oxígeno<sup>35,36</sup>. Algo similar es lo que se pretende con la aplicación de PEEP o de CPAP mediante ventilación mecánica, que tienen un mayor efecto funcional en las situaciones de hiperinsuflación dinámica porque contrarrestan la sobrecarga de esfuerzo inspiratorio que supone la presencia de auto-PEEP. Si el nivel de presión impuesto externamente no sobrepasa el propio de la auto-PEEP, no se modificarán los otros parámetros de volumen pulmonar o de gasto cardíaco, pero se conseguirá una importante reducción del trabajo respiratorio. Pasado el punto crítico de la auto-PEEP, se incrementará el atrapamiento aéreo, aumentará de nuevo el trabajo de la respiración y aparecerán los efectos secundarios sobre el gasto cardíaco<sup>37</sup>. En este mismo sentido, se ha descrito que la adición de CPAP durante el esfuerzo en pacientes con EPOC y atrapamiento aéreo es capaz de reducir la disnea<sup>38</sup>. Cuando la hiperinsuflación dinámica se debe a una exacerbación que precisa de tratamiento con ventilación mecánica no invasiva, la presencia de auto-PEEP dificulta el acoplamiento al respirador porque el sobre-esfuerzo necesario para iniciar la inspiración puede ser insuficiente para alcanzar el umbral de detección del respirador. En estos casos, la aplicación de una PEEP externa o de una CPAP reduce este esfuerzo inspiratorio<sup>39</sup> y disminuyen o desaparecen los impulsos fallidos realizados para alcanzar el umbral del respirador<sup>40</sup>.

Sabemos que la prevención y el alivio de síntomas que producen el uso regular de broncodilatadores sigue siendo el punto central del tratamiento de los pacientes con EPOC. También sabemos que en muchos casos este alivio sintomático no tiene reflejo espirométrico y que su beneficio lo hemos de encontrar en la ayuda que producen favoreciendo el vaciamiento pulmo-

nar en espiración, posiblemente por su efecto a nivel periférico, no detectable con el FEV<sub>1</sub> en la prueba broncodilatadora. De ahí que la valoración funcional de la eficacia de los broncodilatadores deba ponerse en relación, al menos en estos casos, con la mejoría que producen a nivel de su reducción del atrapamiento aéreo, reducción que debe medirse mediante la determinación de los volúmenes pulmonares o, indirectamente, desde el valor de la IC, aunque un análisis funcional más pormenorizado de la vía aérea periférica pueda aclarar mejor alguno de estos aspectos. Por ahora, debemos seguir conformándonos en muchos casos con la escasamente objetiva apreciación del alivio sintomático que producen. Pero esta apreciación no es de utilidad a la hora de valorar la elección del broncodilatador más eficaz, de su dosis o de sus posibles combinaciones con otros broncodilatadores. La búsqueda del tratamiento óptimo, esto es, del mayor efecto terapéutico con el menor efecto secundario, necesita de un soporte más objetivo que el de la apreciación subjetiva del alivio sintomático que producen, principalmente en los pacientes con EPOC grave, donde precisamente aparecen con más intensidad los fenómenos de atrapamiento aéreo.

## BIBLIOGRAFÍA

- Macklem PT. Hyperinflation. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129: 1-2.
- Grimby G, Bunn J, Mead J. Relative contribution of rib cage and abdomen to ventilation during exercise. *J Appl Physiol* 1968; 24: 159-66.
- Chandra A, Coggeshall JW, Ravenscraft SA, Marini JJ. Hyperpnea limits the volume recruited by positive end-expiratory pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 911-7.
- Ninane V, Yernault JC, de Troyer A. Intrinsic PEEP in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Role of expiratory muscles. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1037-42.
- Lessard MR, Lofaso F, Brochard L. Expiratory muscle activity increases intrinsic positive end-expiratory pressure independently of dynamic hyperinflation in mechanically ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 562-9.
- Díaz O, Villafranca C, Ghezzi H, et al. Role of inspiratory capacity on exercise tolerance in COPD patients with and without tidal expiratory flow limitation at rest. *Eur Respir J* 2000; 16: 269-75.
- Mead J. The lung's "quiet zone". *N Engl J Med* 1970; 282: 1318-9.
- Thurlbeck WM, Haines JR. Stature and emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1976; 114: 815-6.
- Barberá JA, Peces-Barba G, Agustí AG, Izquierdo JL, Monso E, Montemayor T, Viejo JL. Guía clínica de diagnóstico y tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol* 2001; 37: 297-316.
- Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(5): 1256-76.
- 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.
- Cardoso W, Harmanjatinder S, Hyde D. Collagen and elastin in human pulmonary emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 975-81.
- Pride NB. Tests of forced expiration and inspiration. En: Hughes JMB, Pride NB, eds. *Lung Function Tests: Physiological Principles and Clinical Applications*. London: WB Saunders, 1999. p. 3-25.
- O'Donnell DE, Sanii R, Anthonisen NR, Younes M. Effect of dynamic airway compression on breathing pattern and respiratory sensation in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 912-8.
- Coussa ML, Guerin C, Eissa NT, Corbeil C, Chasse M, Braidy J, et al. Partitioning of work of breathing in mechanically ventilated COPD patients. *J Appl Physiol* 1993; 75: 1711-9.
- Cassart M, Gevenois PA, Estenne M. Rib cage dimensions in hyperinflated patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 800-5.
- Marchand E, Decramer M. Respiratory muscle function and drive in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 2000; 21: 679-92.
- Marini JJ. Dynamic hyperinflation. En: *Physiological basis of ventilatory support*. Marini JJ y Slutsky AS eds. Marcel Dekker. New York; 1998. p. 453-90.
- Boni E, Corda L, Franchini D, et al. Volume effect and exertional dyspnoea after bronchodilator in COPD patients with and without expiratory flow limitation at rest. *Thorax* 2002; 57: 528-32.
- Di Marco F, Milic-Emili J, Boveri B, Carlucci P, Santus P, Casanova F, et al. Effect of inhaled bronchodilators on inspiratory capacity and dyspnoea at rest in COPD. *Eur Respir J* 2003; 21: 86-94.
- O'Donnell DE, Voduc N, Fitzpatrick M, Webb KA. Effect of salmeterol on the ventilatory response to exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2004; 24: 86-94.
- O'Donnell DE, Bertley JC, Chau LKL, Webb KA. Qualitative aspects of exertional breathlessness in chronic airflow limitation: pathophysiological mechanisms. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 109-15.
- O'Donnell DE, Hong HH, Webb KA. Respiratory sensation during chest wall restriction and deadspace loading in exercising men. *J Appl Physiol* 2000; 88: 1859-69.
- Belman MJ, Botnick WC, Shin JW. Inhaled bronchodilators reduce dynamic hyperinflation during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 967-75.
- Boni E, Corda L, Franchini D, et al. Volume effect and exertional dyspnea after bronchodilator in patients with COPD with and without expiratory flow limitation at rest. *Thorax* 2002; 57: 528-32.
- González Mangado N, Peces-Barba G, Verbanck S, Paiva M. Single-breath washout experiments in rat lungs. *J Appl Physiol* 1991; 71: 855-62.
- Peces-Barba G, Cabanillas JJ, Rubio ML, Vallejo J, Gonzalez-Mangado N. Ventilation distribution in asthmatic patients. *Eur Respir J* 1991; 4 (suppl 14): 576s.
- Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; 106: 196-204.
- Sherk PA, Grossman RF. The chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Clin Chest Med* 2000; 21: 705-21.
- Compte L, Macián V, Blanco M, Rodríguez M. Volúmenes pulmonares. En: *Manual SEPAR de procedimientos de evaluación de la función pulmonar*. coord. L. Puente. www.separ.es 2002. p. 37-91.
- Hatipoglu US, Laghi F, Tobin MJ. Does inhaled albuterol improve diaphragmatic contractility in patients with chronic obstructive pulmonary disease? *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1916-21.
- Hyatt RE. The interrelationship of pressure, flow and volume during various respiratory maneuvers in normal and emphysematous patients. *Am Rev Respir Dis* 1961; 83: 676-83.
- Calverley PMA, Koulouris NG. Flow limitation and dynamic hyperinflation: key concepts in modern respiratory physiology. *Eur Respir J* 2005; 25: 186-99.

34. Koulouris NG, Valta P, Lavoie A, et al. A simple method to detect expiratory flow limitation during spontaneous breathing. *Eur Respir J* 1995; 8: 306-13.
35. Tjep BL, Burns M, Kao D, Madison R, Herrera J. Pursed lips breathing training using ear oximetry. *Chest* 1986; 90: 218-21.
36. Breslin EH. The pattern of respiratory muscle recruitment during pursed-lip breathing. *Chest* 1992; 101: 75-8.
37. Ranieri VM, Giuliani R, Cinnella G, Pesce C, Brienza N, Ippolito EL, et al. Physiologic effects of positive end-expiratory pressure in patients with chronic obstructive pulmonary disease during acute ventilatory failure and controlled mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 5-13.
38. Petrof BJ, Calderini E, Gottfried SB. Effect of CPAP on respiratory effort and dyspnea during exercise in severe COPD. *J Appl Physiol* 1990; 69: 179-88.
39. Petrof BJ, Legare M, Goldberg P, Milic-Emili J, Gottfried SB. Continuous positive airway pressure reduces work of breathing and dyspnea during weaning from mechanical ventilation in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 281-9.
40. Nava S, Bruschi C, Rubini F, Palo A, Iotti G, Braschi A. Respiratory response and inspiratory effort during pressure support ventilation in COPD patients. *Intensive Care Med* 1995; 21: 871-9.

# Exacerbaciones de la EPOC: impacto en el curso de la enfermedad

J.M. Rodríguez González-Moro, J. de Miguel Díez, F. Villar, P. de Lucas Ramos

*Servicio de Neumología, Sección SVTS, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid*

## INTRODUCCIÓN

El curso progresivo y crónico de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se ve agravado por periodos de aumento de los síntomas, particularmente de la tos, la disnea y la cantidad y purulencia del esputo. Estos episodios de incremento en la sintomatología es lo que conocemos por agudizaciones o exacerbaciones (EA-EPOC). Las agudizaciones son un acontecimiento frecuente en la historia natural de estos pacientes y representan el motivo más habitual de las visitas médicas, los ingresos hospitalarios y la muerte entre los pacientes con EPOC<sup>1</sup>. La definición de estos episodios es difícil y no existen criterios clínicos universalmente aceptados, aunque la combinación de síntomas descrita clásicamente por Anthonisen et al. (incremento de la disnea, aumento de la producción y purulencia del esputo) ha sido ampliamente utilizada<sup>1</sup>. Basándose en esta definición, los pacientes incluidos en un estudio observacional que sufrían una enfermedad avanzada, demostrada por un FEV<sub>1</sub> medio del 47%, presentaron un promedio de 2 episodios por año. Este número dependía del grado de deterioro funcional basal, de manera que los pacientes con un FEV<sub>1</sub> > 60% presentaban sólo 1,6 reagudizaciones a diferencia de los que tenían un FEV<sub>1</sub> < 40%, que presentaban una media de 2,3 agudizaciones por año<sup>2</sup>. Es importante destacar que la tendencia a sufrir agudizaciones repetidas es una característica de la EPOC. En estudios de seguimiento se observa que los pacientes que sufren un número elevado de agudizaciones durante un periodo determinado de tiempo, siguen con esta tendencia en el futuro, de manera que el número de agudizaciones sufridas en el pasado es uno de los mejores predictores del riesgo de sufrir agudizaciones en el futuro<sup>3</sup>.

La infección supone la causa más importante de las agudizaciones. En una cohorte de 1.016 pacientes con EPOC grave, la infección fue la causa demostrada del 51% de las agudizaciones, mientras que la insuficiencia cardíaca fue la segunda causa con un 26% de los casos y en un porcentaje tan elevado como el 30% la causa fue desconocida<sup>4</sup>. Sin embargo, la explicación más plausible es que la mayoría de estas agudizaciones de causa desconocida sean también debidas a infección bronquial no detectada con las técnicas diagnósticas utilizadas habitualmente. Algo similar ocurre con las neumonías, donde hasta un 60% de los episodios

quedan sin diagnóstico microbiológico, pero ello no pone en duda el origen infeccioso del proceso, simplemente indica la dificultad extrema en conseguir un diagnóstico microbiológico de certeza en las infecciones respiratorias. Los datos publicados muestran que el 50-70% de las agudizaciones podrían atribuirse a infecciones respiratorias<sup>5</sup> y *Haemophilus influenzae* es la bacteria aislada con mayor frecuencia en todas las series, seguido de *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* y *Pseudomonas aeruginosa*. Las infecciones virales (virus *Influenza*, *Parainfluenza*, *Rhinovirus* y *Adenovirus*) provocan el 30% de los episodios de agudización infecciosa. Además de las infecciones, otras causas que hay que tener en cuenta son los factores ambientales como las bajas temperaturas y la polución atmosférica.

La influencia que las agudizaciones pueden tener en la evolución de la EPOC es un tema que se está estudiando intensamente en los últimos años y recientes publicaciones parece que están aportando luz en este terreno. En esta revisión se realiza una puesta al día de la evidencia disponible sobre la evolución y pronóstico de las exacerbaciones, el impacto que pueden tener en la historia de la EPOC y, por último, de las medidas disponibles para intentar disminuir el número y gravedad de las mismas.

## EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO DE LAS AGUDIZACIONES

La mayoría de las EA-EPOC se resolverán espontáneamente o con pequeños cambios de la medicación habitual, hasta el punto de que se estima que el 50% de estos cuadros no son vistos por ningún médico<sup>6</sup>. Numerosos estudios demuestran de forma consistente una tasa de fracaso en el tratamiento ambulatorio de las agudizaciones de entre el 15 y el 26%<sup>7,8</sup>. Una recaída tras el tratamiento inicial de la agudización puede ocasionar una incapacidad prolongada, una nueva tanda de antibióticos, una visita a urgencias o incluso un ingreso hospitalario. Una de las consecuencias más relevantes del fracaso es la necesidad de ingreso hospitalario y, como se discutirá posteriormente, la hospitalización tiene un impacto importante en el pronóstico vital de los pacientes con EPOC. Estudios recientes han intentado identificar los factores de riesgo de ingreso hospitalario debido a una agudización de la EPOC. En un estudio retrospectivo de 1.001 pacientes con EPOC identificados y controlados en atención primaria, se observó que el deterioro del FEV<sub>1</sub> y la presencia de otras enfermedades concomitantes como la diabetes mellitus, la insuficiencia cardíaca o la cardiopatía isquémica se asociaron con un ma-

**Correspondencia:** J.M. Rodríguez González-Moro, Servicio de Neumología, HGU Gregorio Marañón, C/ Dr. Esquerdo 46, 28007 Madrid  
e-mail: jrodriguezgo.hugm@salud.madrid.org

yor riesgo de ingreso hospitalario<sup>3</sup>. La importante relación existente entre el deterioro del FEV<sub>1</sub> y el riesgo de ingreso hospitalario no es sorprendente ni necesita mayor discusión, ya que un valor bajo de FEV<sub>1</sub> es un factor de riesgo reconocido de mortalidad por EPOC en la mayoría de estudios epidemiológicos. Este efecto podría ser determinado, además de por la menor reserva respiratoria, por la asociación entre un más grave deterioro del FEV<sub>1</sub> y el aislamiento de bacterias más agresivas como causantes de la agudización<sup>10</sup>. El valor de FEV<sub>1</sub> no es sólo un marcador de gravedad, también lo es la evolución del FEV<sub>1</sub> durante los dos primeros días de ingreso por una agudización, siendo un excelente marcador pronóstico, de manera que aquellos pacientes que ingresan con un valor de FEV<sub>1</sub> más bajo y los que no mejoran su FEV<sub>1</sub> durante los primeros días tienen un mayor riesgo de fracaso. En un estudio de casos y controles, García-Aymerich et al.<sup>9</sup> observaron que un valor más bajo de FEV<sub>1</sub>, la no utilización de oxigenoterapia domiciliaria cuando estaba indicada y el haber sufrido más de tres ingresos por EPOC el año previo, se asociaban de forma significativa a una mayor probabilidad de ingreso en el futuro.

Por lo tanto, es importante identificar a los pacientes con mayor riesgo de recaída. La identificación de los factores de riesgo de fracaso en el tratamiento ambulatorio permitiría la instauración de tratamientos más intensos y un seguimiento más estricto de los pacientes. La importancia de las recaídas y de la identificación de los pacientes con mayor riesgo de fracaso ha sido explícitamente señalada por primera vez en las últimas normativas conjuntas del *American College of Chest Physicians*, el *American College of Physicians* y la *American Society of Internal Medicine*, quienes también hacen énfasis en que uno de los objetivos fundamentales del tratamiento de la EPOC debe ser reducir el número y la gravedad de las agudizaciones<sup>10</sup>.

Entre los trabajos destinados a identificar factores de riesgo de fracaso, uno realizado en España en el ámbito de la atención primaria halló una asociación entre el número de visitas al médico de atención primaria en el año previo por problemas respiratorios y el incremento en el riesgo de recaída, con un aumento del riesgo de fracaso del 7,6% por cada visita extra. El número de visitas y el número de agudizaciones previas estuvo fuertemente correlacionado, sugiriendo que la mayoría de las visitas al médico de atención primaria se debían a agudizaciones<sup>11</sup>. En otros estudios, el número de agudizaciones previas fue también un factor de riesgo de recaída después del tratamiento ambulatorio para una agudización<sup>7</sup>. El conjunto de estos resultados sugiere que existe un subgrupo de pacientes más predispuestos a desarrollar infecciones respiratorias recurrentes incluso con el mismo nivel de gravedad de su enfermedad de base. De forma parecida, otros estudios han encontrado que la cardiopatía coexistente es un factor de riesgo de fracaso después del tratamiento de una agudización<sup>7-8,18</sup>.

La gravedad de la enfermedad de base es otro factor importante de riesgo de recaída. Los pacientes con disnea basal más grave presentan mayor riesgo de volver al médico de atención primaria por persistencia o incremento de los síntomas<sup>12</sup>. En otro trabajo, un valor más reducido de FEV<sub>1</sub> se asoció con mayor probabilidad de agudizaciones recurrentes<sup>3</sup>. Esto es particularmente importante teniendo en cuenta que un reciente estudio ha demostrado que los pacientes con EPOC en estadio III (FEV<sub>1</sub> < 35%) tienen significativamente un porcentaje mayor de fracasos que de éxitos en las agudizaciones, con una tasa de ingresos del 52% de los fracasos<sup>7</sup>. Por otra parte, es de destacar que la gravedad de la

agudización, expresada como número de síntomas según los criterios de Anthonisen et al. y clasificada como tipos 1, 2 ó 3, no influyó en la evolución de los pacientes<sup>11</sup>. Esta clasificación se mostró útil en predecir la evolución en estudios controlados con placebo; sin embargo, como casi todos los pacientes incluidos en los estudios mencionados recibieron antibióticos, estos resultados sugieren que en pacientes que reciben un tratamiento antimicrobiano la gravedad de los síntomas de la agudización no es un factor de riesgo de recaída. Estos resultados, en una amplia cohorte de pacientes, confirman las observaciones de estudios previos que tampoco hallaron ninguna relación entre la gravedad de la agudización medida como tipo 1, 2 ó 3 y la respuesta al tratamiento<sup>8,11</sup>.

El efecto del tratamiento antibiótico en la prevención de la recaída es controvertido. No se ha observado relación entre el tratamiento antibiótico y la tasa de recaída de las agudizaciones<sup>7</sup>. Sin embargo, estudios que comparan amoxicilina con otros agentes como la asociación de amoxicilina y ácido clavulánico, cefalosporinas y quinolonas, demuestran unos resultados significativamente mejores en este último grupo de tratamiento<sup>8</sup>. Además, en otro estudio aleatorio y doble ciego, los mejores resultados en los pacientes de alto riesgo de fracaso se observaron en aquellos que recibieron antibióticos de amplio espectro como las quinolonas<sup>12</sup>.

Se crea cierta confusión cuando los resultados de algunos trabajos<sup>1,13</sup> se extrapolan de forma equivocada a todos los pacientes con EPOC y se prescriben antibióticos basándose exclusivamente en el número de síntomas de presentación, sin tener en cuenta la gravedad de la enfermedad de base. Además, ya se ha comentado que la gravedad de la agudización, medida por el número de síntomas de presentación, no es en sí misma un factor de riesgo de recaída cuando se prescriben antibióticos<sup>8-11</sup>. Wilkinson et al.<sup>14</sup> en una cohorte de 128 pacientes con EPOC a los que se sigue de forma prospectiva durante 7 años, demuestran que el iniciar de forma precoz el tratamiento de la exacerbación acelera la recuperación de la misma, reduce el riesgo de hospitalización y mejora el estado de salud.

Antes de finalizar el repaso a los factores de riesgo de fracaso, es importante mencionar la elevada prevalencia de marcadores de manejo clínico deficiente de los pacientes con EPOC agudizados. Se ha observado que entre una población de pacientes con EPOC grave agudizados (FEV<sub>1</sub> medio del 31%), un 86% no atendía programas de rehabilitación respiratoria, un 28% no había recibido vacunación antigripal, otro 28% con indicación de oxigenoterapia domiciliaria no la estaba recibiendo, un 43% realizaba mal las maniobras de administración de los inhaladores y especialmente que un 26% eran aún fumadores activos<sup>15</sup>. Esto indica que aún queda mucho por conseguir para optimizar el manejo del paciente con EPOC grave. Sería deseable que las iniciativas desarrolladas por las diversas sociedades científicas implicadas en el manejo de estos pacientes alcanzaran una buena implantación y fueran instrumentos útiles para mejorar los factores de riesgo modificables y optimizar las pautas terapéuticas<sup>16,17</sup>. La tabla I recoge los principales factores de riesgo de fracaso terapéutico identificados.

## HISTORIA NATURAL DE LA EPOC Y EXACERBACIONES

Aunque el impacto de las agudizaciones repetidas sobre el estado general y la historia natural de los pacientes con EPOC es un tema sobre el que todavía hoy no existe suficiente información, sí disponemos de evidencias sobre la influencia que las EA-EPOC

**TABLA I.** Factores de riesgo en las exacerbaciones de la EPOC (ref. 54)

**Factores de riesgo de ingreso hospitalario**

FEV<sub>1</sub> < 35%  
Comorbilidad significativa  
Edad avanzada  
Ingresos en agudizaciones previas

**Factores de riesgo de fracaso de tratamiento ambulatorio de las exacerbaciones**

Incremento número de visitas médicas por síntomas respiratorios (> 3 por año)  
Más de 3 exacerbaciones/año  
Disnea basal moderada-grave  
FEV<sub>1</sub> < 35%  
Tratamiento antibiótico inadecuado  
Utilización de oxigenoterapia domiciliaria

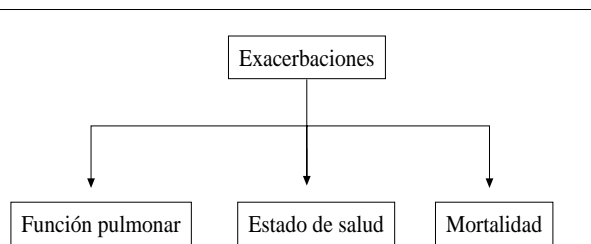
producen sobre el estado de salud y, probablemente, sobre el deterioro de la función pulmonar de estos pacientes, además de ser una causa muy frecuente de ingreso hospitalario y de mortalidad en los pacientes que llegan a precisar ingreso hospitalario.

A modo de resumen, las exacerbaciones pueden incidir sobre la historia natural a tres niveles: en primer lugar, acelerando el deterioro de la función pulmonar; en segundo lugar, la inflamación permanente junto a la pérdida de función pulmonar tiene también su traducción en términos de cambios en el estado de salud y, por último, estos episodios son responsables, junto con la patología cardiovascular y el cáncer bronquial, de la mortalidad de los pacientes con EPOC (Fig. 1).

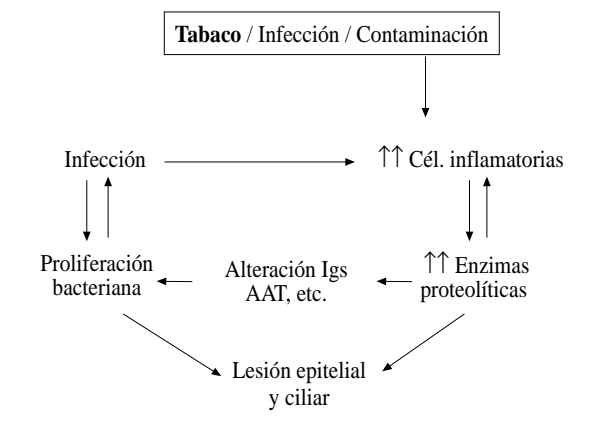
**Función pulmonar**

Resulta cada vez más evidente que las agudizaciones frecuentes dejan su impronta en los pacientes con EPOC. Parece lógico que sean dos procesos que se autoalimenten; es decir, las agudizaciones, con su gran carga inflamatoria, provocarían daño pulmonar progresivo y alteración de los mecanismos de defensa, que a su vez facilitarían nuevos episodios de infección, formando lo que se conoce como la teoría del círculo vicioso de la infección en la EPOC (Fig. 2). Sin embargo, la relación entre un mayor número de agudizaciones y un curso acelerado de la enfermedad ha suscitado mucha polémica y ha sido muy difícil probar de forma evidente. Un estudio muy reciente en 5.887 fumadores seguidos a lo largo de 5 años ha conseguido demostrar que el número de infecciones respiratorias sufridas influye en la caída del FEV<sub>1</sub>; de manera que los individuos que son fumadores activos experimentan por cada agudización un exceso de 7 ml de promedio en la caída del FEV<sub>1</sub><sup>18</sup>. También en otro estudio realizado en pacientes con EPOC grave, seguidos durante una media de cuatro años, se observó que los pacientes que sufrían agudizaciones más frecuentes sufrían una pérdida de función pulmonar significativamente acelerada comparados con aquellos que sufrían un menor número de ellas, de modo que las agudizaciones explicaban un 25% de la tasa de caída del FEV<sub>1</sub><sup>19</sup>.

La función pulmonar, deteriorada durante la EA-EPOC, tarda en volver a sus valores basales una media de 7 días, aunque puede llegar a los 3 meses. Sólo un 75% de los pacientes han re-



**Figura 1.** Impacto de las exacerbaciones en la evolución de la EPOC.



**Figura 2.** Hipótesis del círculo vicioso.

Las infecciones bronquiales producen inflamación, de forma similar a la inhalación del humo del tabaco. Esta inflamación lesiona los mecanismos de defensa pulmonares, lo que facilitará de nuevo la colonización bronquial y la infección. Es lo que se conoce como el círculo vicioso de la EPOC.

cuperado sus valores basales al cabo de 5 semanas y el 7% no han recuperado a los 3 meses estos valores previos a la exacerbación. La recuperación se relaciona con la magnitud del deterioro previo al inicio de la EA-EPOC y con la sintomatología. Un dato muy interesante de este trabajo de Seemungal et al. es que la aparición de los síntomas preceden al deterioro de la función pulmonar en el momento inicial de la exacerbación<sup>20</sup>.

**Estado de salud**

Las EA-EPOC inciden negativamente en el estado de salud y en el pronóstico de la enfermedad. Los pacientes se ven obligados a interrumpir sus actividades habituales y, en muchas ocasiones, a demandar asistencia médica e, incluso, ingreso hospitalario. De forma aguda producen un deterioro muy importante del estado de salud, que en su mayor parte mejora en las primeras 4 semanas<sup>21</sup> pero la recuperación completa puede llevar meses<sup>22</sup>. A más largo plazo, los pacientes con mayor número de exacerbaciones y, sobre todo si éstas requieren hospitalización, presentan peores puntuaciones en los cuestionarios que miden el estado de salud que los que tienen exacerbaciones menos frecuentes. Los pacientes que sufren más de tres episodios anuales de agudización presentan una alteración en su estado de salud significativamente superior que aquellos que sufren menos agudizaciones<sup>23,24</sup>. Este efecto es más evidente en los pacientes con una afectación mo-

**TABLA II.** Medidas para reducir las exacerbaciones

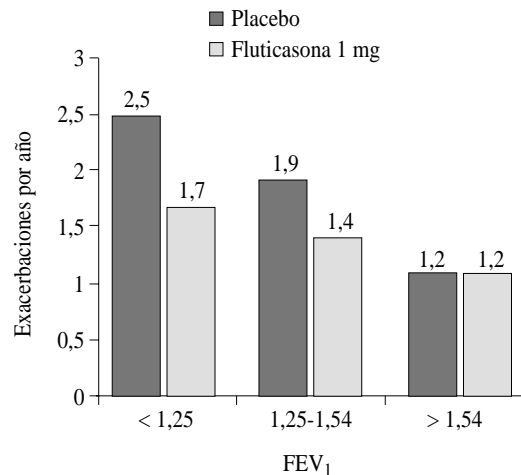
Corticoides inhalados
Combinación de corticoides inhalados $\beta_2$ agonistas de acción prolongada
Bromuro de tiotropio
N acetil cisteína
Inmunomoduladores?
Vacuna antigripal

derada de su función pulmonar<sup>23</sup>. Seemungal et al.<sup>24</sup> establecen que existe una importante relación entre frecuencia de exacerbaciones y deterioro del estado de salud en todas las esferas del cuestionario de Saint George (SGRQ) (síntomas, actividades e impacto). Los resultados del estudio ISOLDE muestran que los enfermos que presentan mayor número de exacerbaciones tiene un peor estado de salud en condiciones basales y que la frecuencia de EAEPOC se correlaciona con una disminución significativa del estado de salud. Probablemente relacionado con la variación estacional de las EA-EPOC, los pacientes con EPOC presentan una mejoría en su estado de salud en la temporada primavera-verano, con un empeoramiento la de otoño-invierno<sup>25</sup>. Los resultados del estudio COPE mostraron que la discontinuación del tratamiento con corticoides inhalados se acompañaba de una recurrencia más rápida de las EA-EPOC y un significativo deterioro del estado de salud<sup>26</sup>.

Por otro lado, se ha demostrado que los cambios en el estado de salud son un índice de mal pronóstico, no sólo como factor de riesgo de hospitalización, sino también como riesgo independiente de muerte. Así, un incremento en el cuestionario de SGRQ de 4 puntos (cifra clínicamente relevante) se traduce en un aumento de la mortalidad del 5%<sup>27</sup>.

### Mortalidad

Las EA-EPOC y, concretamente, las hospitalizaciones como consecuencia de las mismas, se encuentran íntimamente asociadas a un aumento de la mortalidad de los pacientes. Este dato no debe extrañar ya que las hospitalizaciones por EA-EPOC suelen darse en una fase avanzada de la enfermedad y, por tanto, comportan un mayor riesgo de mortalidad en los años posteriores. La supervivencia media después del primer ingreso hospitalaria está establecida en 5,7 años. Los datos del estudio de Connors et al.<sup>4</sup>, en el que se incluyeron pacientes ingresados con hipercapnia, muestran que un 11% fallecen durante el ingreso y el 50%, en el plazo de dos años tras el alta hospitalaria, por causas relacionadas con una exacerbación. La mortalidad se relacionaba de forma independiente con la edad, el índice de masa corporal, el estado funcional previo y la presencia de *cor pulmonale*, entre otras variables. En el trabajo de Seneff et al.<sup>28</sup> la mortalidad era del 60% un año después del ingreso de los pacientes mayores de 65 años que requerían ingreso en UCI. En un estudio de cohortes realizado en España, la mortalidad durante el primer año después de un ingreso hospitalario por exacerbación ascendió al 22% y se identificaron factores pronósticos como la depresión, la comorbilidad, el mal estado de salud y los reingresos hospitalarios<sup>29</sup>. El análisis del FEV<sub>1</sub> no sugirió valor pronóstico aunque, probablemente este hecho se explica por la imposibilidad de separar los



**Figura 3.** Resultados del estudio ISOLDE. Impacto del tratamiento con Fluticasona en el número de exacerbaciones.

Los pacientes con función pulmonar más deteriorada tratados con fluticasona experimentan un menor número de exacerbaciones (ref. 32).

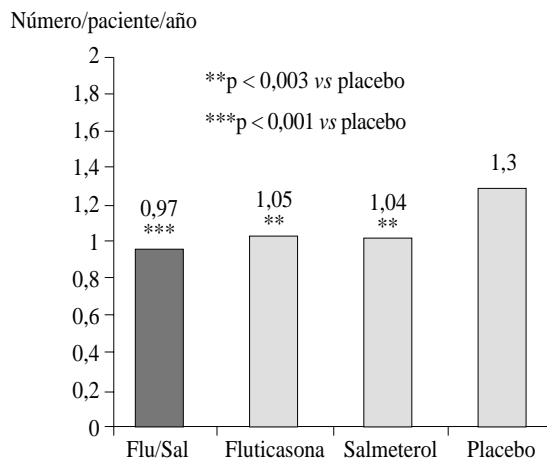
supervivientes de los no supervivientes sobre la base del FEV<sub>1</sub>, cuando el intervalo de los valores es reducido y homogéneo.

### MEDIDAS PARA REDUCIR LAS EXACERBACIONES

La prevención de la progresión de la enfermedad es uno de los objetivos claves del tratamiento de la EPOC según las guías GOLD. Las únicas medidas que han demostrado de forma concluyente un efecto favorable sobre la mortalidad del paciente con EPOC son el abandono del tabaquismo y el tratamiento con oxígeno cuando aparece insuficiencia respiratoria crónica, aunque ninguna de estas dos medidas ha demostrado que influyan en la frecuencia de EA-EPOC<sup>30</sup>. Sin embargo, parece razonable pensar que, si disponemos de tratamientos eficaces para reducir los síntomas y las exacerbaciones y para mejorar el estado de salud, estas medidas terapéuticas, si no de forma individualizada, sí de forma conjunta, podrían tener un cierto impacto sobre la supervivencia. Esta percepción parece confirmarse cuando se analiza la mortalidad de estos pacientes en series recientes, en las cuales se observa una mayor supervivencia a pesar de recibir el mismo tratamiento con oxígeno que en los estudios MRC y NOTT. En este sentido, la reducción del número y gravedad de las exacerbaciones podría ralentizar la progresión de la enfermedad y mejorar el pronóstico de la misma. Las intervenciones farmacológicas que han demostrado que pueden tener efecto en la frecuencia y gravedad de las EA-EPOC son los corticoides inhalados, el bromuro de tiotropio, los  $\beta_2$  agonistas de acción prolongada y la n acetil cisteína<sup>31</sup> (Tabla II).

### Corticoides inhalados

A pesar de que no han demostrado que puedan detener el deterioro funcional del paciente con EPOC, de los estudios ISOLDE<sup>32,33</sup>, NHLBI<sup>34</sup> y Paggiaro<sup>35</sup>, se deduce que puede existir un efecto beneficioso de estos fármacos a la hora de reducir el número de exacerbaciones en pacientes con EPOC grave (FEV<sub>1</sub> < 50%), lo que se traduce en un mejor control de los síntomas y mejoría en la calidad de vida del paciente (Fig. 3). Una revisión sis-

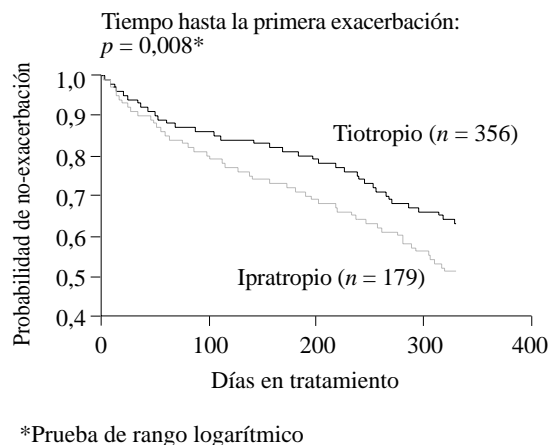


**Figura 4.** Estudio TRISTAN. Impacto de la combinación salmeterol-fluticasona en la reducción de las exacerbaciones. La combinación salmeterol-fluticasona reduce el número de exacerbaciones de forma más acentuada que ambos componentes por separado (ref. 39).

temática de la literatura publicada en el año 2002 encontró que se habían publicado 9 estudios aleatorizados con un total de 3.976 pacientes incluidos en los mismos. Las conclusiones fueron que los corticoides inhalados presentaban un efecto beneficioso reduciendo la frecuencia de exacerbaciones, aunque los autores aconsejaban la realización de nuevos trabajos para conocer los efectos a largo plazo y la relación riesgo/beneficio<sup>36</sup>. Con un enfoque distinto, el estudio COPE<sup>26</sup> investigó el efecto que producía la suspensión de un tratamiento de 4 meses con fluticasona a dosis de 1.000 microg/día. Los pacientes que mantuvieron fluticasona experimentaron menor número de exacerbaciones (47 frente a 58% de pacientes experimentaron al menos una exacerbación durante el periodo de seguimiento) y, además, tardaron más tiempo en experimentarla (75,2 días frente a 42,7 días).

Los datos del estudio retrospectivo observacional de Soriano et al.<sup>37</sup>, realizado en el ámbito de la atención primaria del Reino Unido, permiten pensar que los pacientes tratados con corticoides inhalados aislados (fluticasona) o en combinación con salmeterol presentan un aumento de la supervivencia. La reducción de las EA-EPOC es muy posible que pueda ser la responsable de este efecto, pero no hay que olvidar que los corticoides inhalados pueden tener un importante mecanismo de acción disminuyendo la inflamación sistémica que acompaña a la EPOC. Para conocer el verdadero impacto que la combinación salmeterol-fluticasona tiene sobre la supervivencia tendremos que esperar a disponer de los resultados del estudio TORCH. Se trata de un estudio prospectivo con una duración de 3 años y en el que participan más de 6.000 pacientes.

Los estudios que analizan el efecto de las combinaciones corticoides inhalados  $\beta_2$ -agonistas de acción prolongada muestran mejores resultados que la utilización por separado de estos fármacos<sup>38</sup>. Existen dos grandes estudios multicéntricos, con una muestra importante y con un periodo de seguimiento de 1 año, uno con salmeterol y fluticasona (estudio TRISTAN)<sup>39</sup> y otro con budesonida y formoterol<sup>40</sup>, que han demostrado la superioridad terapéutica de la terapia combinada en el tratamiento de la EPOC moderada-grave, ya que con dicho tratamiento se obtuvo una ma-



**Figura 5.** Impacto de Tiotropio en la reducción de las exacerbaciones. Tiotropio retrasa el tiempo hasta la aparición de la primera exacerbación. Estudios a 1 años de duración (ref. 42).

yor reducción de las exacerbaciones, mejor función pulmonar y mejor control de los síntomas (Fig. 4).

#### Bromuro de tiotropio

Este nuevo anticolinérgico de acción prolongada se ha situado como medicación de referencia en la EPOC. Los trabajos publicados hasta la fecha muestran que su utilización mejora la función pulmonar (FEV<sub>1</sub>, FVC, atrapamiento aéreo), los síntomas (disnea) y el estado de salud, y disminuye el número y gravedad de las exacerbaciones. En los estudios de un año de duración se observó que tiotropio disminuía la incidencia de exacerbaciones, el tiempo transcurrido hasta la primera exacerbación y el tiempo transcurrido hasta la primera hospitalización en comparación con placebo o con ipratropio<sup>41,42</sup> (Fig. 5).

#### $\beta_2$ -agonistas de acción prolongada

Formoterol disminuye el número de días "malos" en comparación con placebo y con teofilinas pero no con ipratropio<sup>43</sup>. A dosis de 24 microg reduce el número de EA-EPOC lo bastante importantes como para requerir tratamiento adicional en comparación con placebo<sup>44-46</sup>.

Salmeterol no redujo la tasa de exacerbaciones en seis de siete estudios, aunque sí lo hizo la combinación salmeterol con ipratropio<sup>47</sup>. En un estudio, salmeterol disminuyó la tasa de EA-EPOC en pacientes con antecedentes de exacerbaciones<sup>48</sup>. Estos trabajos tienen la limitación de presentar una corta duración (12-16 semanas), lo que dificulta la interpretación de los resultados.

#### Mucorreguladores y antioxidantes

La EPOC cursa con una disfunción mucociliar de manera que en fase estable y de forma especial durante las agudizaciones, puede existir una excesiva producción de moco y un deterioro de la función ciliar que afecta a su aclaramiento. Desde un punto de vista clínico, aunque existen varios estudios con n acetil cisteína (NAC), que demuestran una reducción en el número de exacerbaciones de la EPOC (recogidos en un metaanálisis)<sup>49</sup>; en la mayor parte de los casos se trata de estudios no controlados con li-

mitaciones metodológicas, existiendo otros en los que no se confirma este efecto favorable. Un estudio prospectivo de 3 años de duración (BRONCUS) ha demostrado una disminución de EA-EPOC en el subgrupo de pacientes que no se encontraban en tratamiento con corticoides inhalados. No existen datos clínicos que demuestren la utilidad de otros mucolíticos y/o antioxidantes.

### Otras medidas

Con el fin de prevenir las agudizaciones, se recomienda la administración anual de la vacuna antigripal dado que condiciona una disminución de la morbilidad durante los períodos epidémicos. La utilidad de la vacuna antineumocócica en estos pacientes ha sido más discutida<sup>50</sup>, aunque la tendencia es la utilización de la misma. No existe suficiente evidencia científica que permita recomendar el uso de inmunomoduladores aunque estudios experimentales sugieren un efecto terapéutico potencial<sup>51</sup>.

### IMPACTO ECONÓMICO Y SOCIAL

Un aspecto importante es la trascendencia social de las agudizaciones de la EPOC; esta trascendencia se puede evaluar mediante la estimación de los costes sanitarios directos asociados con la patología. En España son escasos los estudios de coste de la enfermedad aplicados a la EPOC. En un trabajo sobre una amplia cohorte en atención primaria se estimó que un paciente con EPOC genera un coste anual promedio de 1.676 € y el coste derivado de la atención hospitalaria a las agudizaciones representa el 43,8% del coste total<sup>52</sup>. Como las agudizaciones son la principal causa de ingreso entre los pacientes con EPOC se puede concluir que el coste económico asociado a la agudización es considerable. También resultados del estudio IBERPOC señalan que la asistencia hospitalaria supone el 41% de los costes sanitarios directos de la EPOC. La inadecuación del tratamiento farmacológico de las agudizaciones, fundamentalmente debida a la incorrecta prescripción de antibióticos, representa tan sólo el 4,3% de los costes asociados a prácticas inadecuadas en el manejo de la EPOC<sup>53</sup>. Sin embargo sus posibles consecuencias, en forma de ingreso hospitalario, representan el coste más importante derivado de la atención a estos pacientes. En un estudio farmacoeconómico de Miravittles et al., que incluyó 2.414 episodios de agudización tratados ambulatoriamente, se pudo concluir que el coste directo promedio de una agudización era de 134,1 €, pero el coste del fracaso terapéutico era de 402,7 €<sup>53,54</sup>. De esta manera, del coste total asociado al manejo de la agudización, un 63% era coste derivado del fracaso o, lo que es lo mismo, en la hipotética situación en que consiguiéramos reducir el fracaso a cero, el coste promedio del tratamiento de la agudización pasaría de 134,1 € a tan sólo 49,5 €.

### CONCLUSIONES

Las EA-EPOC son trastornos frecuentes que empeoran el pronóstico de estos pacientes, que deterioran su función pulmonar, que producen empeoramientos, a menudo irreversibles, de su estado de salud y que, incluso, ocasionan incrementos exponenciales en los costes sanitarios asociados. Por tanto, se debe hacer un máximo esfuerzo en la prevención de las mismas, favoreciendo medidas como la vacunación antigripal y el tratamiento médico con aquellos fármacos que han demostrado reducir las (corticoides inhalados, combinaciones de corticoides inhalados y beta-2 agonistas de acción prolongada y bromuro de tiotropio). Este abordaje, sin duda, tendría un efecto positivo de relevancia clínica sobre la evolución de la EPOC.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CPW, Hershfield ES, Harding GKM, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; 106: 196-204.
2. Miravittles M, Mayordomo C, Artés M, Sánchez-Agudo L, Nicolau F, Segú JL. On Behalf of the EOLO Group. Treatment of chronic obstructive pulmonary disease and its exacerbations in general practice. *Respir Med* 1999; 93: 173-9.
3. Miravittles M, Guerrero T, Mayordomo C, Sánchez-Agudo L, Nicolau F, Segú JL. On Behalf of the EOLO Group. Factors associated with increased risk of exacerbation and hospital admission in a cohort of ambulatory COPD patients: a multiple logistic regression analysis. *Respiration* 2000; 67: 495-501.
4. Connors AF, Dawson NV, Thomas C, Harrel FE Jr, Desbiens N, Fulkerson WJ, et al. Outcomes following acute exacerbations of severe chronic obstructive lung disease: the SUPPORT investigators. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 959-67.
5. Miravittles M. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Clin Pulm Med* 2002; 9: 191-7.
6. Rodríguez Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest* 2000; 117: 398s-401s.
7. Dewan NA, Rafique S, Kanwar B, Satpathy H, Ryschon K, Tillotson GS, et al. Acute exacerbation of COPD. Factors associated with poor outcome. *Chest* 2000; 117: 662-71.
8. Adams SG, Melo J, Luther M, Anzueto A. Antibiotics are associated with lower relapse rates in outpatients with acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000; 117: 1345-52.
9. García-Aymerich J, Monsó E, Marrades RM, Escarrabill J, Félez MA, Sunyer J, et al. Risk factors for hospitalization for a chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1002-7.
10. Snow V, Lascher S, Mottur-Pilson C. The evidence base for management of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2001; 119: 1185-9.
11. Miravittles M, Murio C, Guerrero T. On Behalf of the DAFNE Study Group. Factors associated with relapse after ambulatory treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. A prospective multicenter study in the community. *Eur Respir J* 2001; 17: 928-33.
12. Grossman R, Mukherjee J, Vaughan D, Eastwood C, Cook R, LaForge J, et al. A 1-year community-based health economic study of ciprofloxacin vs usual antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 1998; 113: 131-41.
13. Allegra L, Grassi C, Grossi E, Pozzi E, Blasi F, Frigerio D, et al. Ruolo degli antibiotici nel trattamento delle riacutizzazioni della bronchite cronica: risultati di uno studio italiano multicentrico. *Ital J Chest Dis* 1991; 45: 138-48.
14. Wilkinson TMA, Donaldson GC, Hurst JR, Seemungal TAR, Wedzicha JA. Early therapy improves outcomes of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 1298-303.
15. García-Aymerich J, Barreiro E, Farrero E, Marrades RM, Morera J, Antó JM. Patients hospitalized for COPD have a high prevalence of modifiable risk factors for exacerbation (EFRAM study). *Eur Respir J* 2000; 16: 1037-42.
16. Dheda K, Crawford A, Hagan G, Roberts CM. Implementation of British Thoracic Society guidelines for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: impact of quality of life. *Postgrad Med J* 2004; 80: 169-71.
17. Álvarez F, Bouza E, García-Rodríguez JA, Mensa J, Monsó E, Pícazo JJ, et al. Segundo documento de consenso sobre uso de antimicrobianos en la exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol* 2003; 39: 274-82.
18. Kanner RE, Anthonisen NR, Connet JE. Lower respiratory illnesses promote FEV<sub>1</sub> decline in current smokers but not ex-smokers with

- mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 358-64.
19. Donaldson GC, Seemungal TAR, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57: 847-52.
  20. Seemungal TAR, Donaldson GC, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease.
  21. Aarón SD, Vandemheen KL, Clinch JJ, Ahuja J, Brison RJ, Dickinson G et al. Measurements of short term changes in dyspnea and disease-specific quality of life following an acute COPD exacerbation. *Chest* 2002; 121: 688-96.
  22. Spencer S, Jones PW, GLOBE study Group. Time course of recovery of health status following an infective exacerbation of chronic bronchitis. *Thorax* 2003; 58: 589-93.
  23. Miravittles M, Ferrer M, Pont A, Zalacain R, Álvarez-Sala JL, Masa JF, et al. Exacerbations impair quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A two-year follow-up study. *Thorax* 2004; 59: 387-95.
  24. Seemungal TAR, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1418-22.
  25. Miravittles M, Zalacain R, Murio C, Álvarez-Sala JL, Masa JF, Vereá H, Vidal R, on Behalf of the IMPAC study group. Speed of recovery from acute exacerbations of COPD after treatment with antimicrobials: results of a two-year study. *Clin Drug Invest* 2003; 23: 439-50.
  26. van der Valk P, Monninkhof E, van der Palen J, Zielhuis G, and van Herwaarden C. Effect of Discontinuation of Inhaled Corticosteroids in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: The COPE Study *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1358-63.
  27. Domingo-Salvany A, Lamarca R, Ferrer M, Garcia-Aymerich J, Alonso J, Félez M, et al. Health-related quality of life and mortality in male patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 680-5.
  28. Senneff MG, Wagner DP, Wagner RP. Hospital and 1-year survival of patients admitted to intensive care units with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA* 1995; 274: 1852-7.
  29. Almagro P, Calbo E, Ochoa de Echagüen A, Barreriro B, Quintana S, Heredia JL, et al. *Chest* 2002; 121: 1441-8.
  30. Kessler R, Faller M, Fourgaut G, Mennecier B, Weitzenblum E. Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 158-64.
  31. Niewoehner DE. Interventions to prevent chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Am J Med* 2004; 117(12A): 41-s-48s.
  32. Burge PS, Calverley PMA, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TL. Randomised, double-blind, placebo-controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000; 320: 1297-303.
  33. Spencer S, Caverley PM, Burge PS, Jones PW. Impact of preventig exacerbations on deterioration of health in COPD. *Eur Respir J* 2004; 23: 698-702.
  34. The Lung Health Study Research Group. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000; 343: 1902-9.
  35. Paggiaro PL, Dahle R, Bakran I, Hollingworth K, Efthimiou J. Multicentre randomised placebo-controlled trial of inhaled fluticasone propionate in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1998; 351: 773-80.
  36. Alsaeedi A, Sinn DD, McAlister SA. The effects of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Am J Med* 2002; 113: 59-65.
  37. Soriano JB, Vestbo J, Pride NB, Kiri V, Maden C, Maier WC. Survival in COPD patients after regular use of fluticasone propionate and salmeterol in general practice. *Eur Respir J* 2002; 20: 819-25.
  38. Mahler DA, Wire P, Horstman D, Chang CN, Yates J, Fischer T, et al. Effectiveness of fluticasone propionate and salmeterol combination delivered via diskus device in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1084-91.
  39. Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 449-56.
  40. Szafranski W, Cukier A, Ramírez A, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive disease. *Eur Respir J* 2003; 21: 74-81.
  41. Casaburi R, Mahler DA, Jones PW, Wanner A, San PG, ZuWallack RL, et al. A long term evaluation of once daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2002; 19: 205-6.
  42. Vincken W, van Noord JA, Greefhorst APM, et al. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr treatment with tiotropium. *Eur Respir J* 2002; 19: 209-16.
  43. Thaskin DP, Cooper CB. The role of long-acting bronchodilators in the management of stable COPD. *Chest* 2004; 125: 249-59.
  44. Aalbers R, Ayres J, Backer V, et al. Formoterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, controlled, 3-month trial. *Eur Respir J* 2002; 19: 936-43.
  45. Dahl R, Greefhorst LAPM, Nowak D, et al. Inhaled formoterol dry powder versus ipratropium bromide in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 778-84.
  46. Rossi A, Kristufek P, Levine BE, et al. Comparison of the efficacy, tolerability, and safety of formoterol dry powder and oral, slow-release theophylline in the treatment of COPD. *Chest* 2002; 121: 1058-69.
  47. Rennard SI, Anderson W, ZuWallack R, et al. Use of a long-acting inhaled B2-adrenergic agonist, salmeterol xinafoate, in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1087-92.
  48. van Noord JA, de Munck DRAJ, Bantje T, et al. Long-term treatment of chronic obstructive pulmonary disease with salmeterol and the additive effect of ipratropium. *Eur Respir J* 2000; 15: 878-85.
  49. Poole PJ, Black PN. Oral mucolytic drugs for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review. *BMJ* 2001; 322: 1-6.
  50. Örtqvist A, Hedlung J, Burman LA, Elbel E, Höfer M, Leinonen M. Randomized trial of 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in prevention of pneumonia in middle-aged and elderly people. *Lancet* 1998; 351: 399-403.
  51. Prieto A, Reyes E, Bernstein E, Martínez B, Montserrat J, Izquierdo JL, et al. Defensive natural killer and phagocytic activities in Chronic Obstructive Pulmonary Disease are restored by Glycophosphopeptical. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1578-83.
  52. Miravittles M, Murio C, Guerrero T, Gisbert R. On behalf of the DAFNE study group. Costs of chronic bronchitis and COPD. A one year follow-up study. *Chest* 2003; 123: 784-91.
  53. Miravittles M, Murio C, Guerrero T, Gisbert R. On behalf of the DAFNE study group. Pharmacoeconomic evaluation of acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD. *Chest* 2002; 121: 1449-55.
  54. Miravittles M. Tratamiento del paciente con EPOC agudizada. En: P de Lucas y JM Rodríguez González-Moro. Biblioteca EPOC 3. Tratamiento farmacológico de la EPOC. Madrid: Ergon. 2004. p. 69-98.

# Tratamiento farmacológico de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. ¿Dónde nos encontramos?

P. de Lucas Ramos, S. López Martín, G. Sánchez Muñoz, J.M. Rodríguez González-Moro

Servicio de Neumología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid

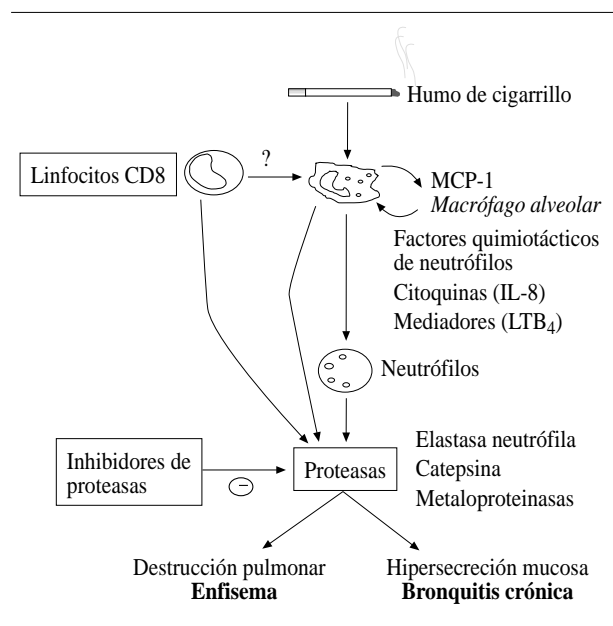
## INTRODUCCIÓN

Durante la última década se ha producido un cambio fundamental en la estrategia de tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). De una actitud nihilista, derivada de considerar que nos encontrábamos ante un proceso de patogenia desconocida, evolución crónica progresiva, y para el que no se disponía de ninguna herramienta terapéutica, se ha pasado a un comportamiento activo, con el diseño de pautas de tratamiento que asocian diferentes fármacos y se aplican de forma escalonada, de acuerdo con la gravedad de la enfermedad y la sintomatología del paciente<sup>1-9</sup>. Tres razones permiten explicar este cambio. En primer lugar, los avances en el conocimiento de la enfermedad, con especial énfasis en la naturaleza inflamatoria de la misma. En segundo lugar, el desarrollo de nuevos y más eficaces medicamentos, dirigidos a controlar el proceso inflamatorio y, sobre todo, la obstrucción al flujo aéreo que se produce como consecuencia de los cambios estructurales y funcionales secundarios a dicho proceso. Por último, el cambio experimentado al establecer los objetivos de tratamiento, objetivos que ya no se centran en la reversibilidad de la obstrucción, en una enfermedad que, por definición, es poco reversible y que persigue, sobre todo, frenar la evolución, incrementar la supervivencia, reducir la sintomatología y mejorar la calidad de vida de los pacientes. La introducción de estos parámetros al evaluar las consecuencias del tratamiento permite una mejor valoración del mismo y han puesto de manifiesto la efectividad de los fármacos actualmente disponibles.

## EPOC: PATOGENIA Y OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO

La EPOC ha sido recientemente definida como una enfermedad prevenible y tratable caracterizada por la presencia de *obstrucción no totalmente reversible* al flujo aéreo<sup>9</sup>. Esta obstrucción al flujo aéreo, generalmente progresiva, es *resultado de una reacción inflamatoria anómala* en respuesta a la exposición de un agente nocivo, habitualmente el humo del tabaco.

En el proceso inflamatorio característico de la EPOC se encuentran implicados numerosos agentes, tanto celulares como humorales (Fig. 1). El esquema patogénico de la EPOC se inicia con la activación del macrófago alveolar y la inducción de daño



**Figura 1.** Patogenia inflamatoria de la EPOC: el humo de tabaco pone en marcha el proceso por daño epitelial y activación macrofágica. (Modificada de referencia 14).

epitelial por parte del humo del tabaco. Como consecuencia, se va a producir la liberación de mediadores de la inflamación, fundamentalmente TNF- $\alpha$  e interleuquina 8, que dan lugar a la activación de neutrófilos y macrófagos. Las células epiteliales liberan también sustancias con capacidad antigénica sobre los linfocitos T. La ulterior liberación de mediadores y proteasas por neutrófilos, macrófagos y linfocitos T, perpetúan el proceso inflamatorio y conducen a los cambios estructurales de remodelado y destrucción pulmonar responsables de la alteración fisiológica. Además de IL-8 y TNF- $\alpha$ , otras citoquinas, como la interleuquina 13 o el interferón- $\gamma$  están implicadas en el proceso inflamatorio que caracteriza a la EPOC. Junto a éstas, radicales libres presentes en el humo del tabaco o liberados por los macrófagos generan daño pulmonar por estrés oxidativo, daño que se suma al inferido por elastasas y metaloproteinasas implicadas en el proceso<sup>10,11</sup>.

**Correspondencia:** Pilar de Lucas Ramos, Servicio de Neumología, HGU Gregorio Marañón, C/ Dr. Esquerdo 46, 28007 Madrid  
e-mail: plucasr.hugm@salud.madrid.org

Características	0: de riesgo	I: Ligera	II: Moderada	III: Severa	IV: Muy severa
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Síntomas crónicos</li> <li>• Espirometría normal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FEV<sub>1</sub>/FVC &lt; 70</li> <li>• FEV<sub>1</sub> &gt; 80</li> <li>• Con o sin síntomas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FEV<sub>1</sub>/FVC &lt; 70</li> <li>• FEV<sub>1</sub> 80-5%</li> <li>• Con o sin síntomas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FEV<sub>1</sub>/FVC &lt; 70%</li> <li>• 30% &gt; FEV<sub>1</sub> &lt; 50%</li> <li>• Con o sin síntomas</li> </ul>
	Evitar factores de riesgo. Vacuna antigripal				
	Beta-2 agonistas a demanda				
	Broncodilatadores de acción prolongada de forma regular. Asociar broncodilatadores si es necesario. Rehabilitación				
	Añadir corticoides inhalados si existen exacerbaciones repetidas				
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Oxigenoterapia (en insuficiencia respiratoria)</li> <li>• Valorar tratamiento quirúrgico</li> </ul>				

**Figura 2.** Propuesta de tratamiento escalonado de la EPOC de acuerdo con las recomendaciones del GOLD. (Modificado de referencia 44).

Los cambios estructurales secundarios al proceso inflamatorio, fundamentalmente el remodelado de la pared bronquial y la destrucción del parénquima pulmonar, unidos a la disfunción del músculo liso de la vía aérea pequeña y el incremento del tono colinérgico basal, van a dar lugar a la obstrucción al flujo aéreo característica del proceso y responsable de las manifestaciones clínicas: la disnea y la limitación al ejercicio. Además, la disrupción epitelial y los fenómenos de remodelado favorecen la aparición de exacerbaciones, de manera que la EPOC podría ser considerada como una enfermedad crónica que se ve complicada por brotes de agudización.

De acuerdo con este esquema patogénico, el tratamiento de la enfermedad, aparte de evitar la exposición al agente desencadenante, tratamiento del tabaquismo, debe ir dirigido a controlar el proceso inflamatorio y a revertir la obstrucción del flujo aéreo. Sin embargo, como en otras enfermedades crónicas, los objetivos de este tratamiento, además de frenar la progresión de la enfermedad y mejorar la supervivencia, contemplan el control de la sintomatología, la mejora de la calidad de vida y el impacto social y económico de la enfermedad. Por tanto, la estrategia en el tratamiento farmacológico de la EPOC se orienta en tres direcciones: la primera, el tratamiento de la inflamación y la obstrucción al flujo aéreo. En segundo lugar, la mejoría de las consecuencias clínicas de la enfermedad: disnea, tolerancia al ejercicio, calidad de vida, exacerbaciones y supervivencia. Por último, el tratamiento individualizado del paciente, definido por el grado de alteración fisiológica y la intensidad de los síntomas y encaminado a lograr los mejores resultados en términos de coste-efectividad.

## PRESENTE DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA EPOC

En el momento actual el tratamiento de la EPOC se apoya en la utilización de dos tipos de sustancias farmacológicas: los

broncodilatadores y los antiinflamatorios o, más concretamente, los corticoides inhalados. El uso de dichos fármacos, como se recoge en las diferentes recomendaciones establecidas por las sociedades científicas<sup>4-9</sup>, se lleva a cabo de forma escalonada, en función de la gravedad del proceso y de las manifestaciones clínicas del enfermo (Fig. 2), (Tabla I).

### Broncodilatadores

A pesar de que la EPOC se define como una enfermedad que cursó con obstrucción poco reversible al flujo aéreo, los broncodilatadores constituyen la piedra angular en su tratamiento. Disponemos de tres grupos de sustancias broncodilatadoras: los  $\beta_2$ -agonistas, los anticolinérgicos y los derivados de las xantinas.

Los  $\beta_2$ -agonistas actúan a través de la estimulación de los receptores beta de la vía aérea, originando un incremento del AMPc intracelular que, al inhibir la fosforilación de la miosina y reducir el calcio iónico intracelular, produce relajación del músculo liso. Adicionalmente se ha descrito una inhibición de la liberación de mediadores del mastocito, un incremento del aclaramiento mucociliar y reduciendo las resistencias vasculares pulmonares, una mejoría de la función ventricular.

La utilización regular de  $\beta_2$ -agonistas de acción corta, se asocia a una mejoría en las pruebas de función pulmonar inmediata a la administración del fármaco, disminuye la sensación cotidiana de disnea y, aunque el número de estudios en que esto se ha evaluado es escaso, también incide de forma positiva en la calidad de vida, tolerancia al ejercicio o exacerbaciones<sup>12,13</sup>. En la última década, la introducción de los  $\beta_2$ -agonistas de acción prolongada, ha significado un importante avance en el manejo de la EPOC. En estudios aleatorizados, controlados con placebo, se ha demostrado su eficacia en la mejoría de la sintomatología y la calidad de vida<sup>8,14</sup>. Además, al menos dos estudios llevados a cabo con formoterol<sup>15,16</sup> y uno con salmeterol<sup>17</sup>, han mostrado que su

**TABLA I.** Broncodilatadores en la EPOC. Su impacto en los objetivos del tratamiento de la enfermedad (de acuerdo con las referencias 12, 13, 18, 20 y 25)

Fármaco	Función	Síntomas	Exacerbaciones	CV	Ejercicio
Salbutamol	++	+	+/-	+/-	+
Salmeterol	++	+	+	++	+
Formoterol	++	+	+	++	+
Tiotropio	+++	++	++	++	++

uso se asocia a una disminución de las exacerbaciones. Por último, estudios llevados a cabo, tanto con formoterol como con salmeterol, han puesto de manifiesto mejorías en la tolerancia al ejercicio<sup>18</sup>. Si bien la acción broncodilatadora justifica la mejoría observada en la disnea y calidad de vida, no parece suficiente para explicar el impacto en las exacerbaciones y en la tolerancia al ejercicio. En este sentido, se ha demostrado que estos fármacos tienen también adicional actividad antiinflamatoria e inmunomoduladora<sup>19</sup>. Un estudio llevado a cabo con salmeterol ha puesto de manifiesto que su uso se asocia a un incremento de la capacidad inspiratoria<sup>20</sup>. La disminución de la hiperinsuflación puede ser el mecanismo que explique el incremento de la tolerancia al ejercicio, incluso cuando no se produzcan cambios clínicamente relevantes en la obstrucción al flujo aéreo.

Los anticolinérgicos actúan bloqueando los receptores muscarínicos del músculo liso de la vía aérea, inhibiendo así el tono vagal colinérgico. Su falta de efectos secundarios los convierten en el tratamiento broncodilatador de primera elección en la EPOC. El uso de anticolinérgicos de acción corta ha mostrado mejorar las pruebas de función pulmonar y existen algunos estudios que ponen de manifiesto que su utilización regular se asocia a un incremento en la tolerancia al ejercicio<sup>8,213</sup>. Sin embargo, existen resultados contradictorios en relación con los efectos en sintomatología y calidad de vida<sup>8,16,17</sup>. Dos grandes estudios aleatorizados, controlados con placebo, han demostrado la eficacia de Tiotropio, un anticolinérgico de acción prolongada<sup>21,22</sup>. Además de mejorar las pruebas de función pulmonar, su utilización se asocia a una disminución en la sensación de disnea, una mejoría en la calidad de vida y una reducción del número de exacerbaciones. Estos resultados también se han observado en estudios controlados con Ipratropio y salmeterol<sup>23,24</sup>. Finalmente, un reciente estudio, ha puesto de manifiesto su capacidad para mejorar la tolerancia al ejercicio<sup>25</sup>.

En cuanto al uso de las teofilinas, una revisión de los estudios controlados con placebo existentes, llevada a cabo por la *Cochrane Library* ha mostrado su eficacia como fármaco broncodilatador<sup>26</sup>. Además en un estudio más reciente, también se asocia a una mejoría en la calidad de vida y en el número de exacerbaciones<sup>17</sup>. Sin embargo, su eficacia es inferior a la de los broncodilatadores beta-2-agonistas y anticolinérgicos y, por otra parte, sus importantes efectos adversos hace que tenga un estrecho margen de dosificación.

Se han publicado numerosos estudios enfocados a valorar los resultados obtenidos con utilización asociada de los diferentes broncodilatadores. La utilización de  $\beta_2$ -agonistas y anticolinérgicos ha mostrado mayor eficacia que el uso individual de cada uno de ellos, tanto en cambios en las pruebas de función pulmonar como en la disnea y calidad de vida<sup>27</sup>. Además, los resultados son mejores cuando se asocian  $\beta_2$ -agonistas de larga duración que cuando la asociación es con  $\beta_2$ -agonistas de acción corta<sup>28</sup>. Del

mismo modo, la asociación de teofilina con  $\beta_2$ -agonistas o con anticolinérgicos es más eficaz que el uso aislado de cada una de las drogas<sup>29,30</sup>.

### Corticoides inhalados

El concepto de EPOC como enfermedad inflamatoria, unido a los resultados obtenidos con el empleo de corticoides inhalados en el asma, ha impulsado el desarrollo de la investigación enfocada a establecer el papel de estos fármacos en el tratamiento de la EPOC. Se debe, no obstante, tener en cuenta que el proceso inflamatorio de la EPOC no es igual al que subyace en el asma y esto puede explicar los diferentes resultados. Mientras que en el asma los hallazgos en la mucosa bronquial incluyen un incremento de eosinófilos, mastocitos y linfocitos T CD4, en los pacientes con EPOC se observa un incremento de mastocitos, macrófagos, neutrófilos linfocitos TCD8.

Hasta ahora, la mayor parte de los estudios realizados no han conseguido demostrar que los corticoides inhalados reduzcan el componente inflamatorio, tanto celular como humoral, presente en las vías aéreas de pacientes con EPOC, lo que ha llevado a algunos autores a postular que la EPOC supondría una situación de corticorresistencia<sup>31</sup>. Sin embargo, en un estudio controlado, aleatorizado, recientemente se ha puesto de manifiesto que, comparado con placebo, el tratamiento con fluticasona en un paciente con EPOC se asocia a una disminución del número de mastocitos y a una reducción del cociente CD8/CD4. La reducción de mastocitos podría explicar la disminución de exacerbaciones que, como veremos, se asocia al tratamiento con corticoides inhalados<sup>32,33</sup>.

En cuanto a los resultados clínicos, 5 grandes estudios aleatorizados controlados con placebo<sup>34-38</sup> han analizado su eficacia en el tratamiento de pacientes con EPOC estable. Aunque en ninguno de ellos se han demostrado mejoría en las pruebas de función pulmonar ni modificaciones en la progresión de la enfermedad, cuando se ha llevado a cabo un análisis por subgrupos, se ha podido comprobar que los pacientes con mayor gravedad inicial si mostraban una mejor evolución cuando eran tratados con corticoides<sup>35,37</sup>. En cualquier caso, sí se ha encontrado que, sobre todo en aquellos pacientes con enfermedad grave y exacerbaciones frecuentes, el uso de corticoides inhalados se asocia a una mejoría en la sintomatología y en la calidad de vida, así como una reducción en el número de exacerbaciones<sup>37-39</sup>.

El último aspecto a considerar en relación con la utilización de corticoides inhalados es su posible impacto en la supervivencia. Hasta ahora, no disponemos de estudios controlados que demuestren que el tratamiento con corticoides mejore la supervivencia de los pacientes con EPOC, pero sí existen grandes estudios poblacionales que sugieren esta posibilidad. Sin et al. en un reciente estudio epidemiológico, observaron una asociación entre el empleo

**TABLA II.** Resultados alcanzados con la utilización de combinaciones de beta-2-agonistas de acción prolongada y corticoides inhalados en la EPOC (de acuerdo con referencias 13 y 42-47)

Estudio	Combinación	Comparador	Disnea	Calidad de vida	Exacerbaciones
Mahler n = 691 (2002)	FPS	P, FP, SAL	P: + FP: + SAL: +	P: + FP: + SAL: ns	ns
Tristan n = 1.465 (2003)	FPS	P, FP, SAL	P: + FP: + SAL: +	P: + FP: + SAL: ns	P: + SAL: ns FP: ns
Del Negro n = 18 (2003)	FPS	P, SAL	ne	ne	P: + SAL: +
Hanania n = 723 (2003)	FPS	P, FP, SAL	P: + FP: ne SAL: ne	P: + FP: ns SAL: ns	ne
Szafranski n = 812 (2003)	BDF	P, BUD, F	P: + BUD: + F: ns	P: + BUD: ne F: ne	P: + BUD: ns F: ns
Calverley n = 1.022 (2003)	BDF	P, BUD, F	P: + BUD: + F: ns	P: + BUD: ne F: ne	P: + BUD: ns F: ns
Metaanálisis Tristan + Calverley + Szafranski (n = 1.642)	FPS + BDF	P, CI, BD			P: + BD: + CI: ns

*n: número de pacientes. FPS, fluticasona/salmeterol; FDF: budesonida/formoterol. P: placebo, SAL: salmetero; F: Formoterol; CI: corticoides inhalados; BD: broncodilatador de acción prolongada. Ns: no significativo; Ne: no evaluable. +: respuesta favorable al tratamiento.*

de corticoides inhalados y la reducción del riesgo de muerte y de reingreso en ancianos con EPOC<sup>40</sup>. Aunque se trata de un estudio no aleatorizado ni controlado, el diseño del mismo ha reducido notablemente el riesgo de sesgos, pudiendo reflejar mejor el impacto que este tratamiento tiene en la vida real, ya que en los estudios controlados, el tipo de población seleccionada y grado de cumplimiento no siempre puede extrapolarse a la práctica clínica habitual. Este efecto favorable de los corticoides inhalados sobre la mortalidad se ha confirmado en otro estudio de cohortes realizado en pacientes tratados por atención primaria en Reino Unido<sup>41</sup>.

#### Corticoides inhalados en combinación con beta-2-agonistas

En cuanto a la combinación de  $\beta_2$ -agonistas de acción prolongada y corticoides inhalados, tres grandes estudios aleatorizados, controlados con placebo, uno de ellos realizado con salmeterol-fluticasona<sup>15</sup> y dos con formoterol-budesonida<sup>42,43</sup>, han analizado los resultados obtenidos con estas asociaciones, comparándolo con los que se observan tanto con placebo como con cada uno de los componentes por separado. En estos estudios se ha puesto de manifiesto que el uso combinado de corticoides inhalados y beta-2-agonistas de acción prolongada en pacientes con EPOC determina una disminución en el número de exacerbaciones y una mejora en la calidad de vida de los pacientes. Como ocurría al analizar los efectos obtenidos con el uso de corticoides en

monoterapia, los resultados son mejores cuando se analizan pacientes que presentan altas tasas de exacerbación<sup>15,42</sup>. Con posterioridad a estos estudios fundamentales, han aparecido otros trabajos que confirman estos resultados. En una reciente revisión de la *Cochrane Library* actualizada a marzo de 2004, se recogen seis estudios en los que se han aleatorizado un total de 4.118 pacientes<sup>44</sup> (Tabla II). En cuatro de los estudios se valora la combinación fluticasona-salmeterol<sup>15,45-47</sup> y, en los otros dos, budesonida-formoterol<sup>42,43</sup>. En todos los estudios, el uso de la combinación mejora significativamente los síntomas y la calidad de vida y disminuye el número de exacerbaciones, cuando se compara con placebo. Además, la combinación fluticasona-salmeterol consigue mejores resultados en síntomas que los obtenidos por salmeterol o fluticasona de forma aislada y mejores resultados en calidad de vida que los conseguidos por fluticasona. Con respecto a los resultados obtenidos por cada uno de los componentes, la combinación budesonida-formoterol consigue mejores resultados que budesonida o formoterol en reducción de exacerbaciones. Cuando se agrupan los resultados obtenidos con ambas combinaciones, se observa una reducción significativa en el número de exacerbaciones en relación con los resultados obtenidos con el beta-2-agonista, aunque no con el placebo. El metaanálisis concluye que la utilización de beta-2-agonistas de acción prolonga y corticoides inhalados mejoran los resultados obtenidos por los beta-

2-agonistas en exacerbaciones y por los corticoides inhalados en síntomas y calidad de vida, apoyando su uso en pacientes con enfermedad moderada o severa y que presentan un número de exacerbaciones anuales igual o superior a dos<sup>44</sup>. Esta conclusión soporta las indicaciones actualmente establecidas por sociedades científicas y administración sanitaria.

Hay que tener en cuenta que en estos estudios se excluyen pacientes que asocian hiperreactividad bronquial, lo que supone una importante penalización en los resultados, al excluir a un subgrupo de pacientes en los que el uso de corticoides inhalados es potencialmente muy positivo. Por otra parte, actualmente se encuentran en marcha estudios específicamente diseñados para valorar la progresión de la enfermedad y mortalidad, el resultado de los cuales será fundamental para posicionar la utilización de combinaciones de corticoides inhalados y broncodilatadores en la EPOC<sup>48</sup>.

## FUTURO EN EL TRATAMIENTO DE LA EPOC

No se encuentra bien establecido el papel que en el tratamiento de la EPOC puede jugar el empleo de inhibidores enzimáticos y antioxidantes. Asimismo, en el momento actual se está investigando en nuevas sustancias antiinflamatorias y responsables del remodelado tisular<sup>49,50</sup>.

El papel del desbalance entre una excesiva actividad proteasa y una deficiente actividad antiproteasa endógena en la génesis del enfisema pulmonar alcanza su máxima expresión en el enfisema que desarrollan un grupo específico de pacientes como son los homocigotos con fenotipo ZZ y NULL que cursan con bajos niveles de alfa-1-antitripsina en suero. Aparte de la alfa-1 nitripsina, otros inhibidores de las proteasas séricas podrían ser eficaces en contrarrestar la actividad elastolítica en el pulmón. La mayor parte de las moléculas se encuentran en fase preclínica de desarrollo. Los pocos estudios clínicos disponibles con estos fármacos, por el contrario, no han demostrado resultados esperanzadores.

Con respecto a los antioxidantes, en los últimos años se ha ido afianzando el concepto de que el equilibrio oxidantes-antioxidantes está modificado a favor de los primeros como consecuencia del estrés oxidativo que se observa en fumadores y pacientes con EPOC. Sin embargo, no se dispone de datos suficientes para establecer el papel de los antioxidantes en el tratamiento de la EPOC, aunque un estudio reciente llevado a cabo por n-acetilcisteína ha puesto de manifiesto que un subgrupo de pacientes podría beneficiarse de este tratamiento<sup>51</sup>.

Dentro de los fármacos antiinflamatorios actualmente en desarrollo, son los inhibidores de la fosfodiesterasa IV los más avanzados<sup>52</sup>. Estos fármacos asocian actividad broncodilatador y antiinflamatoria, y estudios preliminares han mostrado cambios favorables en las pruebas de función pulmonar, estando pendientes de publicación los resultados en calidad de vida y exacerbaciones.

En diferentes fases de desarrollo se encuentra la investigación en torno a otros inhibidores de mediadores de la inflamación como son los inhibidores de IL-8, IL-10, Leucotrieno B4 y TNF-alfa. Actualmente no existe ningún estudio clínico que haya demostrado su eficacia.

Por último, hay que mencionar el estado de la investigación en relación con los reparadores del daño alveolar. Se ha observado que el ácido retinoico activa los receptores del ácido retinoico intracelulares, los cuales actúan como factores de transcripción para regular la expresión de varios genes, incrementando el número de alvéolos en ratas y revertiendo los cambios fisiológicos e histológicos inducidos por la elastasa. Los ensayos

clínicos habrán de establecer el papel que estas sustancia pueden tener en el tratamiento de la EPOC.

## CONCLUSIONES

Si bien no existen estudios que permitan afirmar que el tratamiento farmacológico de la EPOC modifique el curso evolutivo de la enfermedad, sí disponemos de fármacos capaces de mejorar la sintomatología, la tolerancia al ejercicio y la calidad de vida de los pacientes. Aunque los broncodilatadores de acción prolongada, beta-2-agonistas y tiotropio son elementos clave en el manejo de la enfermedad, el uso combinado de corticoides inhalados y broncodilatadores de acción prolongada han mostrado mayor eficacia en el control de la sintomatología y en la reducción del número de exacerbaciones, existiendo estudios poblacionales que permiten vislumbrar una acción sobre la mortalidad relacionada con la enfermedad. Las recomendaciones actuales recomiendan un tratamiento escalonado, con utilización regular de fármacos en pacientes sintomáticos con enfermedad moderada e introduciendo asociaciones de fármacos conforme avanza la sintomatología. Siempre que el paciente requiera tratamiento regular, deben utilizarse broncodilatadores de acción prolongada y la combinación de beta-2-agonistas y corticoides inhalados es de elección para reducir el número de exacerbaciones. Por otra parte, el resultado de estudios actualmente en marcha sobre el impacto que el uso combinado de estos fármacos puede tener en la progresión de la enfermedad y la supervivencia podría determinar cambios fundamentales en la estrategia de tratamiento en un futuro próximo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). European Respiratory Society consensus statement. *Eur Respir J* 1995; 8: 1398-420.
2. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Official statement of the American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: S77-S120.
3. BTS guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1997; 52: S1-S28.
4. Barberà JA, Peces-Barba G, Agustí AGN, Izquierdo JL, Monsó E, Montemayor T, et al. Guía clínica para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol* 2001; 37: 297-316.
5. Álvarez-Sala JL, Cimas E, Masa JF, Miravittles M, Molina J, Naberan K, et al. Grupo de Trabajo de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) y de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC). Recomendaciones para la atención al paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol* 2001; 37: 269-78.
6. Pawels RA, Buist AS, Calverley PMA, Jenkins CR, Hurd SS (Gold Scientific Committee). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1256-76.
7. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Update 2003.
8. Chronic obstructive pulmonary disease. National clinical guidelines on management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. (NICE guideline nº 12. *Thorax* 2004; 59(s1): 1-232.
9. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD. A summary of the ATS-ERS position paper. Celli BR, MacNee W and committee members. *Eur Respir J* 2004; 23: 932-46.

10. Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000; 343(4): 269-80.
11. Cosío Piqueras FBG. Etiopatogenia de la EPOC. En: Biblioteca EPOC 1: Concepto y Patogenia. P de Lucas y JMR González-Moro, eds. Madrid: Ergon, 2004. p. 45-70.
12. Ram FSF, Sestini P. Regular inhaled short-acting  $\beta_2$  agonists for the management of stable chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2003; 58: 580-4.
13. Liesker JJW, Wijkstra PJ, Ten Hacken NHT, Koëter GH, Postma DS, Kerstjens HAM. A systematic review of the effects of bronchodilators on exercise capacity in patients with COPD. *Chest* 2002; 121: 597-608.
14. Appleton S, Poole P, Smith B, Veale A, Bara A. Long-acting beta-2 agonists for chronic obstructive pulmonary disease patients with poorly reversible airflow limitation (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2004. Chichester UK: John Wiley & Sons, Ltd.
15. Calverley P, Pawela R, Vestbo J, Jones P, Pride N, Gulsvik A, et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled. *Lancet* 2003; 361: 449-56.
16. Dahl R, Greefhorst LAPM, Nowak D, Nonikov V, Byrne AM, Thomson MH, et al. Inhaled formoterol dry powder versus ipratropium bromide in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 778-84.
17. Rossi A, Kristufek P, Levine BE, Thomson MH, Till D, Kottakis J, et al. Comparison of the efficacy, tolerability, and safety of formoterol dry powder and oral, slow-release theophylline in the treatment of COPD. *Chest* 2002; 121: 1058-69.
18. Tashkin DP, Cooper ChB. The role of long-acting bronchodilators in the management of stable COPD. *Chest* 2004; 125: 249-59.
19. Johnson M, Rennard S. Alternative mechanism for long-acting  $\beta_2$ -adrenergic agonists in COPD. *Chest* 2001; 120: 258-70.
20. O'Donnell DE, Voduc N, Fitzpatrick M, Webb KA. Effect of salmeterol on the ventilatory response to exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2004; 24: 86-94.
21. Casaburi R, Mahler DA, Jones PW, Wanner A, San Pedro G, ZuWallack RL, et al. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2002; 19: 217-24.
22. Vincken W, van Noord JA, Greefhorst APM, Bantje TA, Kesten S, Korducki L, et al. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. *Eur Respir J* 2002; 19: 209-16.
23. van Noord JA, Bantje ThA, Eland ME, Korducki L, Cornelissen PJG. A randomised controlled comparison of tiotropium and ipratropium in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease *Thorax* 2000; 55: 289-94.
24. Brusasco V, Hodder R, Miravittles M, Korducki L, Towse L, Kesten S. Health outcomes following treatment for six months with once daily tiotropium compared with twice daily salmeterol in patients with COPD. *Thorax* 2003; 58: 399-404.
25. O'Donnell DE, Fluge T, Gerken F, Hamilton A, Webb K, Aguilaniu B, et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur Respir J* 2004; 23: 832-40.
26. Ram FSF, Jones PW, Castro AA, De Brito JA, Atallah AN, Lacasse Y, et al. Oral theophylline for chronic obstructive pulmonary disease (Cochrane Review). *The Cochrane Library*. Oxford. Update Software 2003; Issue 3.
27. van Noord JA, de Munck DRAJ, Bantje TA, Hop WCJ, Akveld MLM, Bommer AL. Long-term treatment of chronic obstructive pulmonary disease with salmeterol and the additive effect of ipratropium. *Eur Respir J* 2000; 15: 878-85.
28. D'Urzo AD, De S, Ramírez-Rivera A, Almeida J, Sichletidis L, Ratzpatz G, et al. In patients with COPD, treatment with a combination of formoterol and ipratropium is more effective than a combination of salbutamol and ipratropium: a 3-week, randomized, double-blind, within-patient, multicenter study. *Chest* 2001; 119: 1347-56.
29. ZuWallack RL, Mahler DA, Reilly D, Church N, Emmett A, Rickard K, et al. Salmeterol plus theophylline combination therapy in the treatment of COPD. *Chest* 2001; 119: 1661-70.
30. Bellia V, Foresi A, Bianco S, Grassi V, Olivieri D, Bensi G, et al. Efficacy and safety of oxitropium bromide, theophylline and their combination in COPD patients: a double-blind, randomized, multicentre study (BREATH Trial). *Respir Med* 2002; 96: 881-9.
31. Barnes PJ. Inhaled corticosteroids are not beneficial in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 342-4.
32. Gizycki MJ, Hattotuwa KL, Barnes N, Jeffery PK. Effects of fluticasone propionate on inflammatory cells in COPD: an ultrastructural examination of endobronchial biopsy tissue. *Thorax* 2003; 57: 799-803.
33. Hattotuwa KL, Gizycki MJ, Ansari TW, Jeffery PK, Barnes N. The effects of inhaled fluticasone on airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. A double-blind, placebo-controlled biopsy study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1592-6.
34. Paggiaro PL, Dahle R, Bakran I, Hollingworth K, Efthimiou J. Multicentre randomised placebo-controlled trial of inhaled fluticasone propionate in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1998; 351: 773-80.
35. Vestbo J, Sorensen T, Lange P, Brix A, Torre P, Viskum. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 1819-23.
36. Pauwels RA, Lofdahl CG, Laitinen LA, Schouten JP, Postma DS, Pride NB, et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. *N Engl J Med* 1999; 340: 1948-53.
37. Burge PS, Calverley PMA, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. the ISOLDE trial. *Brit Med J* 2000; 320: 1297-303.
38. The Lung Health Study research Group. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000; 343: 1902-9.
39. Highland KB, Strange Ch, Heffner JE. Long-term effects of inhaled corticosteroids on FEV1 in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003; 138: 969-73.
40. Sin DD, Tu JV. Inhaled corticosteroids and the risk of mortality and readmission in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 580-4.
41. Soriano JB, Vestbo J, Pride NB, Kin V, Maden C, Maier WC. Survival in COPD patients after regular use of fluticasone propionate and salmeterol in general practice. *Eur Respir J* 2002; 20: 819-25.
42. Szafransky W, Cukier A, Ramirez A, Menga G, Sansores R, Nahabedian S, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21: 74-81.
43. Calverley PM, Bonsawat W, Cseke Z, Zhong N, Peterseon S, Olson H. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 22: 912-9.
44. Nannini L, Cates CJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and longacting beta-agonist in one inhaler for chronic obstructive pulmonary disease (Cochrane Review). *The Cochrane Library*, Issue 1, 2005; Oxford: update software.
45. Mahler DA, Wire P, Hortsman D, Chang CN, Yates J, Ficher T, et al. Effectiveness of fluticasone propionate and salmeterol combina-

- tion delivered via the diskus device in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1084-91.
46. Dal Negro RW, Pomari C, Tognella S, Micheletto C. Salmeterol and fluticasone 50 microg/250 microg bid in combination provides a better long-term control than salmeterol 50 microg bid alone and placebo in COPD patients already treated with theophylline. *Pulm Pharm Ther* 2003; 16: 241-6.
  47. Hanania NA, Darken P, Hortsman D, Reisner C, Lee B, Davis S. The efficacy and safety of fluticasone propionate (250 microg)/salmeterol (50 microg) combined in the diskus inhaler for the treatment of COPD. *Chest* 2003; 124: 834-43.
  48. The Torch Study Group. The TORCH (Towards a Revolution in COPD health) survival study protocol. *Eur Respir J* 2004; 2005: 210.
  49. Barnes PJ. Strategies for novel COPD therapies. *Pulm Pharmacol Ther* 1999; 12: 67-71.
  50. López Martín S, de Lucas Ramos P, Rodríguez González-Moro JM. Nuevos tratamientos de la EPOC. En: *Biblioteca EPOC 3: Tratamiento farmacológico*. P de Lucas y JMR González-Moro, eds. Editorial Madrid: Ergon, 2004. p. 99-127.
  51. Decramer M, Dekhuijzen PN, Troosters T, van Herwaarden C, Rutten-van Molken M, van Schayck CP, et al. The bronchitis randomized on NAC cost-utility study (BRONCUS): hypothesis and design. *Eur Respir J* 2001; 17: 329-36.
  52. Bundschuh DS, Eltze M, Barsig J, Wollin L, Hatzellmann A, Beume R. In vivo efficacy in airway disease models of roflumilast, a novel orally active PDE4 inhibitor. *J Pharmacol Exp Ther* 2001; 297: 280-90.

**REVISTA DE PATOLOGÍA RESPIRATORIA** considerará para su publicación los trabajos relacionados con la patología del aparato respiratorio en todo sus aspectos (médico, quirúrgico y experimental). La revista consta fundamentalmente de las siguientes secciones: Editorial, Originales, Revisión, Notas Clínicas, Bibliografía comentada, Imagen del mes y Comentario de libros.

## PREPARACIÓN DEL MANUSCRITO

Todos los trabajos aceptados quedarán como propiedad permanente de REVISTA DE PATOLOGÍA RESPIRATORIA y no podrán ser reproducidos en parte o en su totalidad sin el permiso escrito de la Editorial de la Revista. No se aceptarán trabajos publicados o presentados al mismo tiempo en otra revista.

El mecanografiado se hará en hojas de tamaño DIN A4 (210 x 297 mm) a doble espacio (30 líneas, de 60-70 pulsaciones), con mayor margen a la izquierda. Las hojas se numerarán correlativamente en el ángulo superior derecho.

Cada parte del manuscrito empezará en una página con el siguiente orden:

- *Primera página.* En esta página se incluirán, en el orden que se cita, los siguientes datos: título del trabajo (se recomienda no utilizar siglas y abreviaturas en los títulos), nombre y uno o dos apellidos de los autores, nombre del control donde se ha realizado el trabajo, dirección completa del mismo y, por último, nombre y dirección para la correspondencia relacionada con el trabajo, y otras especificaciones si se consideran necesarias, como la pertenencia de cada autor a un servicio determinado.
- *Segunda página.* a) Resumen, de aproximadamente 200-250 palabras, con los puntos esenciales del trabajo, comprensibles sin necesidad de recurrir al artículo; y b) Palabras clave o frases cortas, en número de 5 a 8, para facilitar varias entradas al índice.
- *Tercera página y siguientes.* En estas páginas se incluirá el TEXTO, recomendándose su redacción en forma impersonal y dividido claramente en apartados que comiencen cada uno en una página nueva.

**Referencias bibliográficas.** Para su elaboración se seguirán las recomendaciones del artículo "Requisitos de uniformidad para manuscritos presentados a revistas biomédicas", publicado por Medicina Clínica (Barcelona: Med Clin 1997; 109: 756-763). Los artículos se presentarán según el orden de aparición en el texto con numeración correlativa. En el trabajo deberá aparecer siempre la numeración de la correspondiente cita en número volado, acompañado o no del nombre de los autores. Cuando se mencione éste en el texto, si se trata de un trabajo firmado por sólo dos autores, se mencionarán ambos, y si se tratara de varios, se citará el primero seguido de la expresión "et al.". Los nombres de las revistas deben de abreviarse según figuran en la "List of Journals Indexed" que se incluye todos los años en el número de enero del *Index Medicus*. Debe prestarse especial atención a que los artículos referenciados sigan fiel-

mente hasta el mínimo detalle las recomendaciones de los artículos citados, evitando expresiones como "experiencia personal del autor", "observaciones no publicadas" o análogas. A continuación se enumeran algunos ejemplos de citas bibliográficas.

### Artículos en revistas:

- a) Artículo estándar de revista (mencionar a todos los autores; si el número es superior a seis, escribir los seis primeros y añadir la expresión et al.). **Ejemplo:** You CH, Lee KY, Chey RY, Menguy R. Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea, bloating and vomitig. *Gastroenterology* 1980; 79(2): 311-4.
- b) Autor colectivo. **Ejemplo:** The Royal Marsden Hospital Bone-Marrow Transplantation Team. Failure of syngeneic bone-marrow graft without preconditioning in posthepatitis marrow aplasia. *Lancet* 1977; 2: 742-4.
- c) No se menciona el autor. **Ejemplo:** Coffe drinking and cáncer of the páncreas [editorial]. *BMJ* 1981; 283: 628.
- d) Volumen con suplemento. **Ejemplo:** Magni F, Rossoni G, Berti F. BN-52021 protects guinea pigs from heart anaphylaxis. *Pharmacol Res Commun* 1988; Suppl 5: 758.

### Libros y otras monografías:

- e) Autor(es) personal(es). **Ejemplo:** Colson JH, Armour WJ. Sports injuries and their treatment. 2ª ed. Londres: S. Paul; 1986.
- f) Editor(es), recopilador como autor. **Ejemplo:** Diener HC, Wilkinson M, editores. Drug-induced headache. Nueva York: Springer-Verlag; 1988.
- g) Capítulos de libros. **Ejemplo:** Weinstein L, Swartz MN. Pathologic properties of invading microorganisms. En: Sodeman WA Jr, Sodeman WA, eds. Pathologic physiology: mechanisms of disease. Philadelphia: Saunders; 1974. p. 457-72.

**Tablas.** Se presentarán en hojas aparte mecanografiadas a doble espacio y numeradas con números arábigos. Incluirán un enunciado (o título) conciso, significación estadística y, cuando proceda, un texto explicativo de las siglas y abreviaturas a pie de página. Si una tabla ocupa más de un folio se repetirán los enunciados en la hoja siguiente. Cuando se haga referencia a ellas en el texto, deberán ser numeradas consecutivamente en el orden de su primera mención en el texto y se citarán con números arábigos entre paréntesis.

**Gráficas.** Deben confeccionarse sobre papel blanco con tinta negra, dimensiones mínimo de 13 x 18 cm o múltiplo de estas medidas. También se aceptan gráficas generadas por ordenador, recomendándose en este caso impresión laser o de alta calidad. Los títulos y explicaciones detalladas deben situarse en el pie de la ilustración y no en ella. Cada gráfica debe llevar pegada una etiqueta al dorso que indique el número de la figura además del nombre del autor. No escribir directamente en el dorso en ningún caso.

**Fotografías.** Deberán seleccionarse cuidadosamente sólo aquellas que contribuyan a una mejor comprensión del texto. Serán de una calidad óptima, procurando que los cuerpos opacos (huesos, contraste) sean de color blanco y de un tamaño mínimo de 13 x 18 cm o múltiplo de estas medidas. Se numerarán al dorso mediante el mismo procedimiento que las gráficas, señalando con una flecha la parte superior, evitando en cualquier caso la escritura directa al dorso ya que se producen surcos, lo que reduce ostensiblemente la calidad de la reproducción. Las fotografías y gráficos se numerarán conjuntamente como figuras y se hará consecutivamente de acuerdo con el orden en que se han citado por primera vez en el texto. Los pies de las fotografías se presentarán mecanografiados a doble espacio en hoja aparte, incluyendo la numeración respectiva.

Las fotografías o diapositivas no se devolverán al autor.

### Unidades de medida

Las medidas de longitud, altura, peso y volumen se deben expresar en unidades métricas (metro, kilogramo, litro) o sus múltiples decimales. Las gráficas correspondientes a las unidades de medida se expresarán sin punto (ejemplo: g, m, kg).

Las temperaturas se deben consignar en grados Celsius. La tensión arterial se debe dar en milímetros de mercurio. En las mediciones hematológicas y bioquímicas debe emplearse el sistema internacional de unidades (SI).

### Abreviaturas, siglas y símbolos

Se deben utilizar sólo abreviaturas estándares. Las siglas y las abreviaturas se evitarán en el título y en el resumen. El término completo que corresponde a una abreviatura o a una sigla debe preceder a su primer uso en el texto, a menos que sea una unidad estándar de medida.

## NORMAS GENERALES (SECCIONES)

### Editorial

Comentario crítico que realiza un experto sobre un trabajo original que se publica en el mismo número de la revista o sobre un tema abierto de actualidad. Extensión máxima de cuatro páginas DIN A4 a doble espacio, con soporte bibliográfico.

### Cartas al Director

La revista tiene especial interés en estimular el comentario de artículos publicados recientemente en ella y en publicar las observaciones o experiencias concretas que puedan reunirse en forma de cartas. La extensión máxima será de 2 DIN-A4 a doble espacio, con un máximo de 6 referencias bibliográficas y una figura o una tabla. Se aconseja que el número de firmantes no sea superior a tres.

### Originales

Trabajos de investigación en patología respiratoria. Los diseños recomendados son de tipo analítico en forma de encuestas transversales, estudios de casos y controles, estudio de cohortes y ensayos controlados. La extensión máxima recomendada del texto es de 12 hojas DIN A4 de 30 líneas, a doble espacio, 60-70 pulsaciones, a los que podrán añadirse hasta un máximo de seis figuras y seis tablas, permitiéndose sólo de manera excepcional rebasar esta extensión. Se aconseja que el número de firmantes no sea superior a seis, y que cada autor haya contribuido de forma sustancial a la realización del trabajo.

El orden de presentación del trabajo será: introducción, material, métodos, resultados, discusión, bibliografía y figuras y/o tablas con leyenda.

### Revisión

Puesta al día de un determinado tema o aspecto concreto del contenido de nuestras especialidades. Extensión máxima de 14 páginas DIN A4, a doble espacio, con referencia bibliográfica. Al texto se puede añadir un máximo de seis figuras y seis tablas.

### Notas clínicas

Descripción de uno o dos casos clínicos de interés excepcional y que aporten nuevos datos al conocimiento diagnóstico o terapéutico de alguna patología concreta.

La extensión máxima debe ser de 4-5 hojas DIN A4 por caso, a las que podrán añadirse hasta dos figuras y/o dos tablas. Es aconsejable que el número de firmantes no sea superior a seis.

El orden de presentación del trabajo será: título, autores, dirección, introducción, observación clínica (agrupa métodos y resultados), discusión, bibliografía, figuras y/o tablas con respectivas leyendas.

### Selección bibliográfica

1. Selección de tema y año definido (habitualmente el año previo)
2. Elegir las 8-10 mejores citas del tema que puedan clasificarse por apartados según: epidemiología, etiología, patogenia, diagnóstico, tratamiento, asociación o guía clínica. En ningún caso sobrepasar el total de 10 citas bibliográficas.
3. Presentación del Manuscrito:

- Selección Bibliográfica en EPOC (p. ej.).
- Autor-es de Neumomadrid que desarrollan la selección bibliográfica.
- Palabras clave.
- Cada referencia bibliográfica debe desarrollarse con el siguiente esquema:
  - Encabezamiento de la cita según apartado que desarrolla (p. ej., etiología, diagnóstico, etc.).
  - Referencia bibliográfica: autores, título y revista (normativa de Vancouver)
  - Presentación del resumen, tipo *abstract*, no más extenso de 150 palabras.
  - Sin comentarios críticos, ni soportes bibliográficos adicionales.

### Imagen del mes

Publicación de una o varias imágenes demostrativas de una determinada patología (radiológica, endoscópica, etc.) acompañada de un breve comentario con una extensión máxima de 2 páginas DIN A4, mecanografiadas a doble espacio.

La estructura es la siguiente: descripción del caso clínico y presentación de imagen, diagnóstico y comentario con aportación de otras imágenes si precisa.

### Opinión de actualidad

La redacción de la revista encargará, de forma periódica, a expertos en temas específicos, la discusión y debate de los aspectos más sobresalientes desarrollados sobre su área de trabajo en los años más recientes, especialmente los del último año en curso. Será bienvenido el que refleje las recientes perspectivas y especialmente su opinión subjetiva e ideas originales.

La extensión máxima no debe superar las 2.500 palabras, escritas a doble espacio en DIN A4. Cada manuscrito debe contener un

resumen de 100-150 palabras, 40-70 referencias bibliográficas (destacando las especiales como\*, y las muy relevantes\*\*). Los autores pueden incluir diagramas originales, fotografías de alta calidad o tablas, 1 por cada 3 páginas de texto.

El orden de presentación del trabajo será: título, autores, filiación, resumen, palabras clave, abreviaciones, texto de la revisión con introducción y conclusiones, referencias con ninguno, uno o dos asteriscos (los \*\*breve resumen < 20 palabras), figuras con leyenda y tablas.

#### **Crítica de libros**

Comentario sobre textos de reciente aparición, con una extensión máxima de 1-2 páginas DIN A4, mecanografiados a doble espacio. Debe incluir título original, autor, editorial y año de publicación. Se debe incluir una fotografía o diapositiva de la portada del libro.

#### **Cursos y Seminarios de Neumomadrid**

Se publicarán los resúmenes de los temas desarrollados en los respectivos Cursos (aspectos teóricos de diferentes temas clínico-quirúrgicos) y Seminarios (aspectos de técnicas diagnósticas o terapéuticas); con soporte bibliográfico no expuesto en el texto. El orden de exposición del trabajo será: título, autores, hospital de procedencia, texto de la conferencia (< 10 págs. DIN A4 a doble espacio), bibliografía, figuras y/o tablas con leyenda.

#### **Información**

En este apartado se hará referencia a las actividades desarrolladas por Neumomadrid y otros aspectos de interés vinculados con la especialidad de Neumología o Cirugía Torácica (plazas, becas, ayudas, etc.), así como cursos de doctorado, proyectos tutelados, tesis doctorales, profesorado y temas generales de la actualidad sanitaria de Madrid.

#### **ENVÍO DE MANUSCRITOS**

Los trabajos se remitirán por correo electrónico y por correo ordinario (copia en papel y disquete) al Secretario de Redacción de REVISTA DE PATOLOGÍA RESPIRATORIA. NEUMOMADRID. C/ Príncipe de Vergara, 112. 28002. Madrid. E-mail: rpr@neumomadrid.org Deben ir acompañados de una carta de presentación en la que se solicite el examen de los mismos, indicando en qué sección deben incluirse, y haciendo constar expresamente que se trata de un trabajo original, no remitido simultáneamente a otra publicación. Asimismo, se incluirá cesión del Copyright a la Revista, firmada por la totalidad de los autores.

El Comité de Redacción acusará recibo de los trabajos que le sean remitidos. El Consejo de Redacción se reserva el derecho de rechazar los trabajos que no considere adecuados para su publicación, así como de proponer las modificaciones de los mismos cuando lo juzgue necesario.

El primer autor recibirá las galeras para su corrección, debiendo devolverlas a la Editorial dentro de las 48 horas siguientes a la recepción.