Monografías NEUMOMADRID

VOLUMEN XV / 2010

Actualizaciones en la EPOC

PILAR DE LUCAS RAMOS
DOLORES ÁLVARO ÁLVAREZ

Monografías NEUMOMADRID

VOLUMEN XV / 2010

ACTUALIZACIONES EN LA EPOC

Pilar de Lucas Ramos
Dolores Álvaro Álvarez

“La información contenida en este documento no debe considerarse como recomendación de uso de los productos farmacéuticos y sus indicaciones. Por favor, antes de prescribir cualquier medicamento, consulte la Ficha Técnica vigente”

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos, www.cedro.org) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra.

© NEUMOMADRID. C/ CEA BERMÚDEZ 46-1 derecha. 28003 Madrid

Edita: ERGON. C/ Arboleda, 1. 28221 Majadahonda (Madrid).

ISBN: 978-84-8473-897-8
Depósito Legal: M-46049-2010

Monografías de la Sociedad Madrileña
de Neumología y Cirugía Torácica

VOLUMEN XV / 2010

ACTUALIZACIONES EN LA EPOC

Pilar de Lucas Ramos
Dolores Álvaro Álvarez

Junta Directiva

Presidente: Dr. José M. Rodríguez González-Moro
Vicepresidente Neumólogo: Dr. Javier Flandes Aldeyturriaga
Vicepresidente Cirujano Torácico: Dra. Ana Mª Gómez Martínez
Secretaria: Dra. Belén López-Muñiz Ballesteros
Tesorero: Dr. Sergio Alcolea Batres
Vocal Congresos: Dra. Mª Jesús Rodríguez Nieto
Vocal Científico: Dra. Dolores Álvaro Álvarez
Vocal Grupos de Trabajo: Dr. Ricardo García Luján
Vocal Pediatría: Dra. Mª Isabel Barrio Gómez de Agüero
Vocal M.I.R.: Dra. Celia Zamarro García
Expresidente en ejercicio: Dr. Rodolfo Álvarez-Sala Walther

Comité Científico

Presidente:
Dra. Dolores Álvaro Álvarez

Vocales:
Dra. Eva Arias Arias
Dra. Mercedes García-Salmones Martín
Dra. Eva Mañas Baena
Dra. Mª Antonia Gómez Mendieta
Dra. Mª Teresa Río Ramírez
Dr. Felipe Villar Álvarez

Índice de capítulos

Prólogo 7
Pilar de Lucas Ramos, Dolores Álvaro Álvarez

Epidemiología de la EPOC en la Comunidad de Madrid en el siglo XXI 9
Carmen Juárez Morales, Pilar de Lucas Ramos, Joan B. Soriano

EPOC: de los factores de riesgo extrínseco a la autoinmunidad 19
Sandra Pérez Rial, Laura del Puerto Nevado, Germán Peces-Barba Romero

Diagnóstico de la EPOC. Controversias 31
Francisco García Río, David Romero Ribate, Raquel Casitas Mateo

La heterogeneidad de la EPOC. Genotipo y fenotipos 45
José Luis Izquierdo Alonso

Evaluación clínica de la EPOC 55
Dolores Álvaro Álvarez, Raquel Pérez Rojo

Comorbilidad en la EPOC: lo que sabemos y lo que creemos 67
Myriam Calle Rubio, Yadira Dobarganes Sansón, Juan Luis Rodríguez Hermosa

Tratamiento farmacológico: ¿qué nos dicen las guías? 79
José Miguel Rodríguez González-Moro, Soledad López Martín, Marc Miravitlles Fernández

Exacerbaciones en la EPOC: qué representan y cómo tratarlas 97
Juan José Soler-Cataluña, Miguel Ángel Martínez-García, Pablo Catalán Serra

Oxigenoterapia. Indicaciones y controversias. Ventilación mecánica en la EPOC 111
José Mª Echave-Sustaeta, Ricardo García Luján

La rehabilitación respiratoria en la EPOC. A quién y cómo 125
Esther León Pérez, María Eugenia Domínguez Flores

Cirugía de reducción de volumen y trasplante pulmonar 139
David Gómez de Antonio, Silvana Crowley Carrasco, José Luis Campo-Cañaveral de la Cruz

Seguimiento domiciliario y atención al paciente en estadio final 153
Salvador Díaz Lobato, Sagrario Mayoralas Alises

Índice de autores 165

Índice de materias 167

PRÓLOGO

En las últimas décadas hemos asistido al resurgir del interés por la EPOC, que ha dejado de ser una enfermedad crónica "sin esperanza" para pasar a ser considerada como una enfermedad prevenible y tratable. Las razones para este cambio hay que buscarlas, además de en su elevada prevalencia y, como consecuencia, en el problema socio-sanitario que supone, en los avances experimentados en el conocimiento de su patogenia y en el desarrollo de nuevos tratamientos capaces de incidir en la evolución y pronóstico de una enfermedad que, hasta fechas relativamente recientes, apenas era tributaria de ningún tratamiento efectivo.

La EPOC constituye la 5ª causa de muerte en España y su prevalencia ha ido aumentando hasta situarse en el 10,2 % de la población comprendida entre los 40 y los 80 años de edad. Pero de cara al abordaje del problema en los programas de salud, más importante que las cifras brutas es tener en cuenta el incremento progresivo en mujeres y el hecho de que, los cambios demográficos generales, con un mayor envejecimiento poblacional, hace prever que el número absolutos de pacientes va a seguir incrementándose en las próximas décadas. Además de los cambios epidemiológicos, muchos otros exigen también atención. Sabemos ahora que la EPOC es una enfermedad inflamatoria y que este proceso muy probablemente no se limita solo al pulmón sino que adquiere características sistémicas. Quizás por esto, las manifestaciones clínicas de la enfermedad exceden de la obstrucción al flujo aéreo e incluyen aspectos sistémicos que, en numerosas ocasiones, complican y ensombrecen el pronóstico de la enfermedad.

Al lado de estos datos preocupantes, hemos de contemplar los nuevos avances que se han producido en el tratamiento de la enfermedad, avances que hacen referencia a fármacos pero también a medidas rehabilitadoras, todos los cuales van a permitir mejorar de forma sensible la calidad de vida de los pacientes y, aun cuando en el momento actual no exista evidencia de que modifiquen la supervivencia, cada vez se acumulan más datos que pueden en un futuro desembocar en esta conclusión.

Con esta *Monografía* se ha pretendido realizar una extensa revisión del estado actual de la EPOC, estructurándola en capítulos que abarcan desde la epidemiología, pasando por la patogenia, fisiopatología y diagnóstico, para llegar al abordaje terapéutico y rehabilitador de la enfermedad. Cada capítulo ha sido llevado a cabo por expertos en la materia y los coordinares queremos agradecer a cada uno de los autores el esfuerzo de síntesis realizado para, en un espa-

cio necesariamente reducido, condensar todos los nuevos conocimientos aparecidos en los últimos años.

Por último, queremos agradecer a NEUMOMADRID el mantenimiento de estas monografías dirigidas a satisfacer las necesidades de formación y puesta al día de los profesionales de la salud implicados en la atención a pacientes respiratorios y esperamos que el esfuerzo de los diferentes autores y de la propia sociedad se vea compensado por la satisfacción de las expectativas de los lectores.

Pilar de Lucas Ramos
Dolores Álvaro Álvarez
Coordinadores

EPIDEMIOLOGÍA DE LA EPOC EN LA COMUNIDAD DE MADRID EN EL SIGLO XXI

Carmen Juárez Morales, Pilar de Lucas Ramos, Joan B. Soriano

RESUMEN

La Estrategia en EPOC del Sistema Nacional de Salud fija como una de sus prioridades el desarrollo de líneas estratégicas, objetivos y recomendaciones para su aplicación en las Comunidades Autónomas. Esta revisión intenta recopilar la información existente sobre la situación epidemiológica actual de la EPOC en la Comunidad de Madrid, referente a datos de mortalidad, prevalencia, hospitalizaciones y costes, comparándola con el global nacional. En la Comunidad de Madrid, el 31,7% de la población adulta en 2009 fumaba habitualmente lo que, junto con el paulatino envejecimiento de la población de esta Comunidad, hace prever un incremento de la demanda asistencial futura por EPOC, lo que requerirá una reasignación de recursos. Se estima que la EPOC mata a más de mil personas cada año en la Comunidad de Madrid y que su prevalencia ronda el 10% de los adultos mayores de 40 años. Asimismo, cada año produce más de 13.000 altas hospitalarias en que la EPOC es la causa principal, y más de 31.000 visitas en Atención Primaria. El mejor conocimiento de la magnitud del problema EPOC en todos sus aspectos debe permitir una mayor implementación de las recomendaciones de la Estrategia en EPOC del Sistema Nacional de Salud en la Comunidad de Madrid.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es un trastorno que causa gran morbilidad y mortalidad a nivel global. Se estima que la EPOC todos los años provoca la muerte de al menos 2,9 millones de personas. Las estimaciones globales de mortalidad realizadas en 1990[1] han sido recientemente actualizadas[2] y reiteran que la EPOC, que era la quinta causa de muerte en 1990, ya es la cuarta desde 2000 y pasará a ser la tercera en 2020. Posteriormente a esa fecha, e incluso asumiendo el escenario más pesimista respecto a la expansión mundial del VIH-SIDA, la OMS indica que, en 2030, la EPOC seguirá siendo la causa del 7,8% de todas las muertes y representará el 27% de las muertes relacionadas por el tabaco, sólo superada por el 33% por cáncer y el 29% por enfermedades cardiovasculares[3].

Además de la EPOC como causa de muerte, es de prever que también las cifras de prevalencia aumenten bien entrado el siglo XXI, tanto en España como a nivel internacional[4]. Según la Organización Mundial de la Salud, actualmente existen en el Mundo no menos de 210 millones de personas con EPOC[5].

La epidemiología, o estudio de la distribución de la salud y de sus determinantes en las poblaciones, proporciona una metodología para llevar a cabo la investigación de los problemas de salud. La carga poblacional de la EPOC puede ser evaluada de muy diversas formas[6,7], incluyendo mortalidad, prevalencia, morbilidad, años de vida ajustados por invalidez, costes sanitarios y calidad de vida. Este capítulo se centra en resumir los datos epidemiológicos existentes y más recientes sobre la EPOC en España en general y en la Comunidad de Madrid en particular, fundamentalmente respecto a mortalidad, prevalencia, morbilidad y costes.

Al igual que en el resto del mundo, y comparado con la ingente cantidad de información epidemiológica que existe sobre enfermeda-

des cardiovasculares o cáncer, por ejemplo, la información disponible sobre la epidemiología de la EPOC es escasa. El primer determinante y factor causal más relevante de EPOC es el tabaco, a cuya exposición histórica se asocia mayormente la distribución actual de la EPOC en la población.

BREVE EPIDEMIOLOGÍA DEL TABACO EN ESPAÑA Y EN LA COMUNIDAD DE MADRID

Se estima que en España el tabaco causa 60.000 muertes cada año y se considera que es la causa más importante de EPOC y de cáncer de pulmón[8,9]. En los últimos 15 años se ha observado un descenso de la prevalencia del tabaquismo en España en las sucesivas Encuestas Nacionales de Salud, más notable en hombres que en mujeres[10] (Tabla 1) aunque, a finales de 2009, se detectó un preocupante cambio de tendencia en la Encuesta de Salud Europea en España[11].

Actualmente, en España el 31,5% de la población de 16 y más años ha fumado a diario u ocasionalmente en el último año, lo que supone un incremento de dos puntos respecto a los últimos datos disponibles. El 27,3% fuman a diario (0,8% más), el 4,2% son fumadores ocasionales, el 20,2% se declaran exfumadores y el 48,4% nunca han fumado. Por sexos, el porcentaje de fumadores es del 32,5% en los hombres y del 22,2% en mujeres[10]. Respecto a fumadores diarios, la mayor prevalencia global se observa en el grupo entre 35-44 años, con un 35%; en varones destaca el 40% en el grupo entre 25-34 años, mientras en mujeres la mayor prevalencia se observa entre 35-44 años, con un 31%. En el grupo más joven (16-24 años), fuman más las mujeres (29%) que los varones (25%). Respecto a fumadores ocasionales, la prevalencia es mayor entre los más jóvenes (16-24 años): 5% y más en varones (6%) que en mujeres (4%). Finalmente, la prevalencia de ex-fumadores es mayor en el grupo entre 45-64 años (27%).

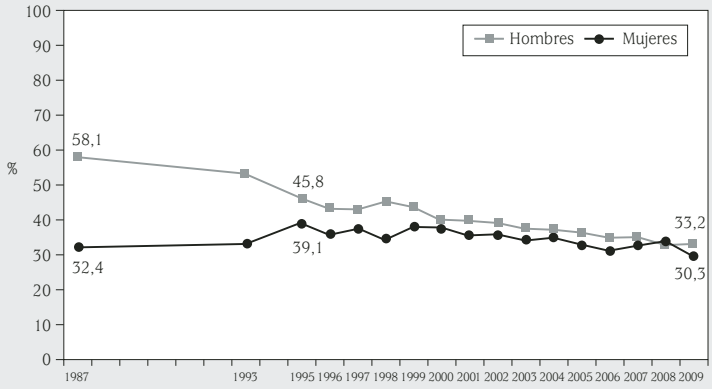
En la Comunidad de Madrid, según datos recogidos desde el Sistema de Vigilancia Integral del Tabaquismo en el año 2009, el 31,7% de la población adulta (de 18 a 64 años) eran fumadores habituales, el 21,6% eran ex-fumadores y un 46,7% nunca fumaron. Sorprendentemente, en el año 2008 la tasa de tabaquismo por sexos se invirtió, siendo ligeramente mayor en las mujeres con un 34,3% frente a la de los varones, con un 33,2%, dato que ya se venía intuyendo en la tendencia de los últimos años, aunque en el último informe del 2009 el porcentaje de fumadores varones vuelve a ser algo mayor que en las mujeres (Fig. 1). El tabaquismo en varones ha ido en descenso desde el año 1995, frente al relativo ascenso que presenta en las mujeres, sobre todo en los dos últimos años, preferentemente en el grupo de edad de 45-64 años. En los varones se aprecian diferencias según el *estatus* socioeconómico y educativo, siendo mayor el tabaquismo entre los estratos más bajos de ambos grupos, mientras que en las mujeres todavía no se aprecian significativamente diferencias en ese sentido. Se recogieron, además, datos de la población más joven (15-16 años) de nuestra Comunidad, encontrándose durante el año 2009 un 29,4% de fumadores, de los cuales un 12,7% fumaban diariamente, dentro de los cuales las mujeres suponían un porcentaje algo superior[12].

Puede señalarse que, si bien se observa en la Comunidad de Madrid un descenso progresivo de la prevalencia del tabaquismo en adultos a lo largo de las últimas décadas, no ocurre lo mismo en la población menor de 16 años. Esto implica un incremento en el núme-

TABLA 1. **Tendencias recientes de la prevalencia del tabaquismo en España, por sexo**

Año	1994	1999	2007	2009
Hombres	42,1%	39,1%	32,2%	32,5%
Mujeres	24,7%	24,6%	22,1%	22,2%
Fuente	*ENS*	*ENS*	*ENS*	*EESE*

ENS (Encuesta Nacional de Salud); EESE (Encuesta Europea de Salud en España)



Fuente: Encuesta Nacional de Salud 1987 y 1993. Ministerio de Sanidad y Consumo SIVFRENT-A 1995-2009. Consejería de Sanidad. Comunidad de Madrid,

FIGURA 1. Evolución de la prevalencia de fumadores en adultos, 1987-2009, población de 18-64 años de la Comunidad de Madrid, por sexo.

FIGURA 2. Tendencia temporal de la mortalidad por EPOC en España entre los años 1980 y 2005, por sexos.

ro de exfumadores y, por tanto, es esperable que la prevalencia de las enfermedades relacionadas con el hábito de fumar no corra en paralelo a la del tabaquismo en adultos y se mantenga en cifras similares a las actuales o, incluso, ligeramente superiores.

MORTALIDAD POR EPOC EN ESPAÑA Y EN LA COMUNIDAD DE MADRID

Según los últimos datos disponibles del Centro Nacional de Epidemiología, en el año 2005 murieron en España 17.571 personas a causa de la EPOC (74%, hombres y 26%, mujeres). Esta cifra se ha incrementado desde 1980 con tendencia a estabilizarse en los últimos años. En España, la EPOC es la quinta causa de muerte entre los varones, con una tasa anual de 61 muertes por 100.000 habitantes, y la séptima para las mujeres, con una tasa anual de 20 muertes por 100.000 habitantes en el año 2005 (Fig. 2). La tasa de mortalidad anual aumenta significativamente por grupo de edad. En el año 2005, osciló desde los 7,8 en varones y 1,1 en mujeres en el grupo de 50 a 54 años, y fue superior a 390 en varones y 55 en mujeres en el grupo por encima de 75 años.

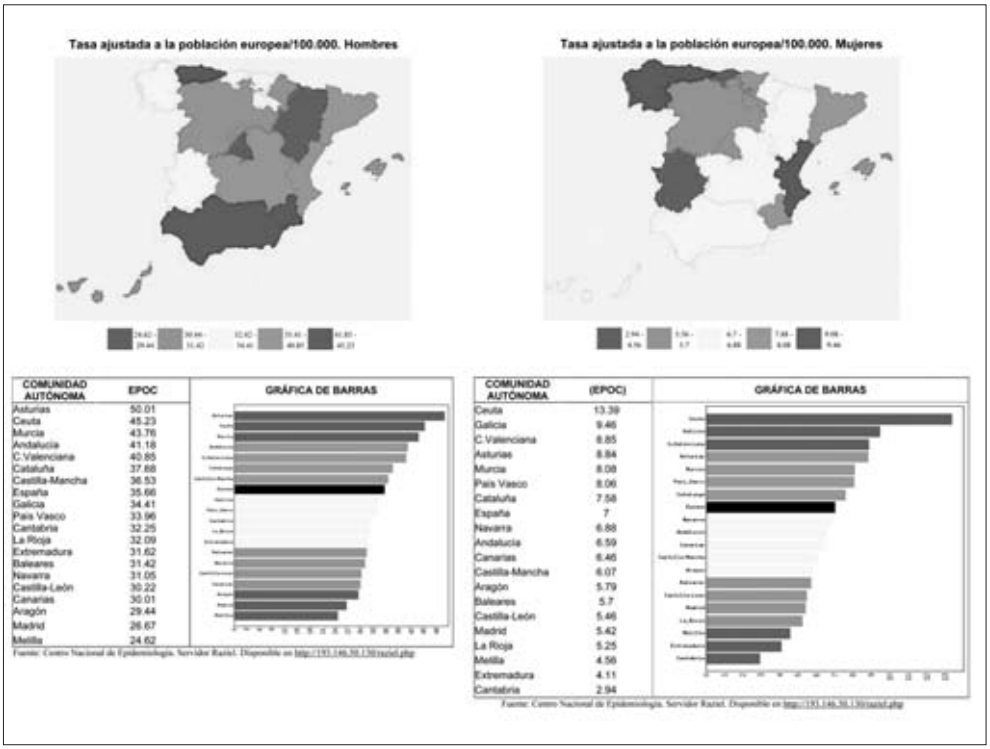


FIGURA 3. Mapas de mortalidad por EPOC en España por Comunidades Autónomas en el año 2006, por sexos (Fuente: Estrategia EPOC del SNS)[7].

La edad media de la mortalidad por EPOC se ha desplazado hacia edades superiores desde 1980. En 1990 era de 76,3 años para los varones y 79,7 para las mujeres, pasando en 2005 a 79,7 años en los varones y 83,7 en las mujeres. Igualmente, la tasa de años de vida perdidos ha pasado de 105,5 en varones y 33,9 en mujeres (por 100.000), en 1990 a 62,3 en hombres y 17,7 en mujeres en el año 2005.

Finalmente, cabe destacar que la mortalidad de la EPOC no es homogénea en España, con una amplitud de rango de 2,0 en hombres y de 4,5 en mujeres según comunidades (Fig. 3)[7].

Así, el índice comparativo de mortalidad según comunidades señala que, en hombres, la tasa de mortalidad más elevada es en Asturias, seguida de Ceuta y Murcia mientras que, en mujeres, es más alta en Ceuta, Galicia y Comunidad Valenciana. Por el contrario, la mortalidad más baja en hombres ocurre en Melilla, Comunidad de Madrid y Aragón mientras que, en mujeres, es más baja en Cantabria, Extremadura y Melilla[6].

Específicamente, en la Comunidad de Madrid, las causas respiratorias son el tercer motivo de muerte, con un probable gran peso de la EPOC, con una tasa de mortalidad 259/1.000 habitantes de 65 años o más, como consta en el Informe del Estado de Salud de la población de la Comunidad de Madrid 2009[13], encontrando diferencias en la tasa de los varones de 268,1/1.000 habitantes frente a la de las mujeres de 252,9/1.000 habitantes. Consta que el número absoluto de defunciones por patología respiratoria crónica fue de 1.329, suponiendo un 14 % del total de las defunciones (año 2007). El número total de defunciones en la Comunidad de Madrid en el año 2008

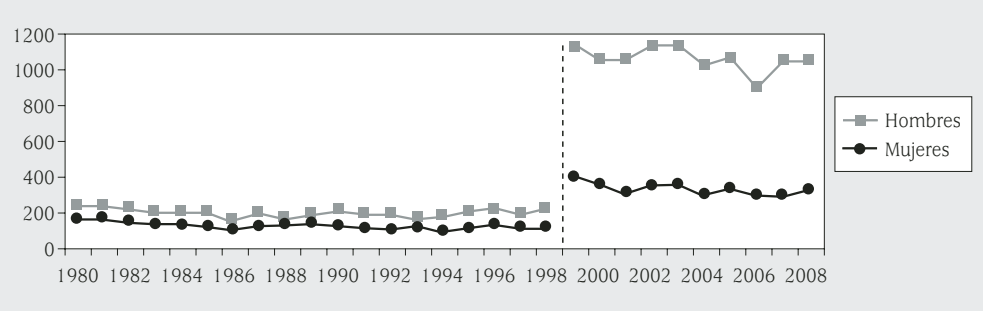


FIGURA 4. Tendencia temporal de la mortalidad por EPOC en Madrid entre los años 1980 y 1998 por sexos. *Nota:* cambio en la codificación en 1999 (véase texto).

por patología respiratoria crónica fue de 1.374, con 1.049 en varones y 325 en mujeres.

Al evaluar las tendencias respecto al número de muertes por EPOC (Fig. 4), debe resaltarse el cambio de codificación realizado en 1999, y extremar la cautela al comparar los datos anteriores al 1999 con los posteriores. En la codificación previa al 1999 se integraba en EPOC la bronquitis crónica con el asma mientras que, a partir de 1999, se pasan a denominar enfermedades pulmonares de las vías respiratorias bajas excepto el asma, de ahí la disparidad de los valores de un grupo de años a otro. A pesar de este cambio, las cifras de muerte por EPOC no descienden y se mantiene una mayor mortalidad por EPOC en hombres que en mujeres.

PREVALENCIA DE EPOC EN ESPAÑA Y EN LA COMUNIDAD DE MADRID

En España, hasta hace poco, el único estudio de prevalencia de EPOC y ámbito nacional disponible era el estudio IBERPOC, realizado en 1997 para medir la prevalencia y variación de la distribución de la EPOC en siete zonas geográficas: Burgos, Cáceres, Madrid (La Paz), Manlleu, Oviedo, Sevilla y Vizcaya. La prevalencia de EPOC en IBERPOC (definida según los criterios antiguos de la *European Respiratory Society* como cociente post-broncodilatador $FEV_1/FVC < 88\%$ del teórico en hombres y $< 89\%$ en mujeres) fue del 9,1% (14,3% en hombres y 3,9% en mujeres)[14]. Según el hábito tabáquico, la prevalencia fue del 15,0% en fumadores, 12,8% en ex-fumadores y 4,1% en no-fumadores. El estudio IBERPOC encontró, además, diferencias muy importantes según área geográfica, desde solo el 4,9% en Cáceres hasta 18% en Manlleu, posiblemente relacionadas con factores ambientales o laborales no estudiados. En este sentido, el exceso de casos detectado en algunas áreas geográficas solía corresponder a mujeres mayores de 55 años, no fumadoras, con antecedentes de enfermedades respiratorias en la infancia y que no padecían síntomas de expectoración o sibilantes[15]. Un aspecto muy importante de los resultados del estudio IBERPOC fue el alto grado de infradiagnóstico, pues el 78,2% de los casos confirmados por espirometría no tenían diagnóstico previo de EPOC, así como la asociación independiente entre una mayor probabilidad de tener diagnóstico de EPOC y vivir en zonas urbanas, sexo masculino, mayor edad, alto nivel socioeconómico, historia de tabaquismo e historia de síntomas de bronquitis crónica. IBERPOC estimó que, en España, 1.228.000 personas entre 40 y 69 años padecían EPOC.

Recientemente, ya se dispone de nuevos datos de la distribución actual de la EPOC en España, por el estudio EPI-SCAN[16]. Las áreas participantes fueron Barcelona, Burgos, Córdoba, Huesca, Madrid (con dos centros, uno en La Paz y otro en La Princesa), Oviedo, Sevilla, Requena (Valencia), Vic (Barcelona) y Vigo

(Pontevedra). La prevalencia actual de EPOC, definida por el criterio GOLD como un cociente $FEV_1/FVC < 0,70$ post-broncodilatador en la población de 40 a 80 años, fue del 10,2 % (15,1 % en varones y 5,7 % en mujeres). Comparado con el estudio IBERPOC, el infradiagnóstico de EPOC en España se redujo sólo levemente del 78 % al 73 %, aunque sí se apreció una gran reducción del infratratamiento de la EPOC en España dentro de este marco de 10 años, del 81 % al 54 % ($p < 0,05$)[17].

Los datos EPI-SCAN en los dos centros de la Comunidad de Madrid deben interpretarse con cautela pues los tamaños de muestra poblacional estudiada son reducidos, con 366 participantes poblacionales en La Princesa y 349 en La Paz. Las prevalencias respectivas fueron sensiblemente diferentes, 13,7 % respecto a 8,3 %, aunque las cifras de infradiagnóstico (80,0 % *versus* 82,8 %) e infratratamiento (68,0 % *versus* 65,0 %) fueron muy elevadas y sin diferencias entre ambas áreas[18].

Más allá de los datos de prevalencia de IBERPOC de La Paz, y también los de La Paz y La Princesa en EPI-SCAN, en el último Informe del Estado de Salud de la población de la Comunidad de Madrid del 2009[13], se registra una prevalencia de la EPOC en edades comprendidas entre los 65 y 84 años, en los varones de 6,6 %, frente al 1,0 % en mujeres, cifras demasiado bajas y, probablemente, no válidas. Aunque también con validez cuestionable por la ausencia de uso de espirometría o estandarización de los métodos, en el Informe del Estado de Salud de la población de la Comunidad de Madrid del 2007, que representa datos del año 2005, se presenta una incidencia de casos nuevos para EPOC de 15,6/1.000 en los varones y un 3,1/1.000 en las mujeres, en este caso anormalmente altos. Estas cifras contradictorias ponen de manifiesto la absoluta necesidad de realizar espirometría para el diagnóstico de la EPOC.

Un último punto a destacar es la evolución de la prevalencia en mujeres. Aunque se ha incrementado, quizás no lo ha hecho en la forma que cabría esperar de acuerdo con datos obtenidos en estudios internacionales. Una explicación es, sin duda, las diferencias en la intensidad de exposición al hábito tabáquico, mayor en hombres. Sin embargo, en el estudio EPISCAN se observa que el incremento de riesgo en mujeres por cada incremento de 10 paquetes/año de exposición tabáquica, es menor que el observado en hombres, comportamiento diferente al reseñado en otros estudios[19] y que permite especular con diferencias fenotípicas geográficas.

HOSPITALIZACIONES POR EPOC EN ESPAÑA Y EN LA COMUNIDAD DE MADRID

Según los datos obtenidos del Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) del Ministerio de Salud y Política Social, durante el periodo comprendido entre enero 2005 y diciembre 2006 hubo 227.856 episodios de ingreso por EPOC en el SNS, que representan el 3,62 % del total y suponen una tasa anual de 2,58 por mil. La edad media fue de 75 años para las mujeres, que suponían el 27,8 %, y 73 años para los hombres, y la mortalidad intrahospitalaria fue de 11,6 %. Por servicios, se estima que el 53 % de los pacientes corresponden a Servicios de Medicina Interna, a Neumología 33 %, y el 14 % restante a servicios de Larga estancia, Intensivos, Cirugía Torácica y otros. La estancia media fue de entre 8 y 11 días, pero con amplias variaciones entre Comunidades Autónomas. Los pacientes de Medicina Interna tenían mayor edad que los de Neumología (76 años frente a 68 años; $p < 0,0001$). La comorbilidad y factores de riesgo más frecuentemente asociados fueron: tabaquismo (29 %), HTA (33 %), diabetes (25,2 %), neumonía (30,5 %), obesidad (6,7 %), insuficiencia cardiaca (20,8 %), anemia (10,5 %), cáncer (10,8 %), ETV (4,1 %), cardiopatía isquémica (14,1 %), insuficiencia renal (5,3 %), alteraciones del sueño (3,0 %), historia de tuberculosis (3,0 %), taquicardia supraventricular (21,0 %) y osteoporosis (3,3 %)[20]. Estos resultados confirman el carácter de paciente pluripatológico que supone la mayo-

ría de EPOC atendidos en las salas de hospitalización de Medicina Interna[21].

En particular, las características que hacen que un paciente con EPOC sea ingresado en un Servicio de Medicina Interna o de Neumología probablemente serán similares a los observados en Andalucía[15], donde se apreció que la presencia de comorbilidad es un factor que orienta a los pacientes para ser ingresados en Medicina Interna mientras que sólo el tabaquismo o las alteraciones del sueño lo hacen para Neumología.

Datos de la Encuesta de Morbilidad Hospitalaria de 2005 indican que la EPOC supone, de forma global, el 9,3 % del total de altas hospitalarias por enfermedades del aparato respiratorio en mujeres y el 28,2 % en varones, siendo en estos últimos la principal causa de alta hospitalaria por enfermedad del aparato respiratorio en el grupo entre 55 y 89 años, alcanzando el 6,5 % de todas las altas hospitalarias y el 42,5 % de todas las altas relacionadas con enfermedades del aparato respiratorio[22].

Durante el año 2008 se han producido en los hospitales de la Comunidad de Madrid un total de 13.379 altas hospitalarias con EPOC como diagnóstico principal, distribuyéndose por sexos en 9.037 varones frente a 4.342 mujeres. Respecto a los datos de las altas con diagnóstico de EPOC de años anteriores, el número total se mantiene, con una tendencia al alza dentro de las mujeres. La tasa de alta hospitalaria con diagnóstico de EPOC en la Comunidad de Madrid en 2008 fue de 214/100.000 habitantes, con una estancia media de 8,26 días, siendo en varones de 8,46 días frente a 7,87 días en mujeres[13].

CARGA GLOBAL DE ENFERMEDAD Y COSTES POR EPOC EN ESPAÑA Y EN LA COMUNIDAD DE MADRID

Respecto a la carga de enfermedad por la EPOC en España, destaca la EPOC con 138,491 años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) perdidos (2,9 % sobre el total de AVAD). Puede estimarse que, de cada 100 AVAD perdidos por EPOC, un 49,9 % lo son por mortalidad prematura (69,064 AVP) y un 50,1 % lo son por discapacidad o mala salud (69,427 AVD). En términos relativos en hombres, la EPOC se encuentra entre las enfermedades con un mayor número de AVAD (4,1 % sobre el total de AVAD) por detrás del abuso del alcohol (6,1 %), la cardiopatía isquémica (6,1 %), la depresión unipolar (5,5 %), los accidentes de circulación (5,5 %) y los tumores malignos de tráquea, bronquios y pulmón (5,2 %) mientras que, en mujeres, la carga de enfermedad es algo inferior (1,3 % sobre el total de AVAD)[23].

Finalmente, además de suponer una gran carga de enfermedad en términos de mortalidad prematura y discapacidad, la EPOC tiene un importante impacto en términos de costes económicos y de deterioro de la calidad de vida[24], tanto de la persona que padece EPOC como de sus familiares. Si utilizamos el proyecto de estimación de pesos y costes de los procesos de hospitalización en el SNS, el coste total de los episodios de ingreso por EPOC ascendería a 418 millones de euros en el año 2005 y a 487 millones de euros en el 2006[25]. Otros estudios macroeconómicos *(top down)* estimativos sobre los costes generados por la EPOC han generado unas cifras de costes globales que oscilan entre 675 y 775 millones de euros anuales en 1994 para toda España[26] y estas cifras incluyen los costes directos e indirectos. Es de interés resaltar cómo se distribuye el gasto generado por las personas con EPOC; así, en la mayoría de estudios se observa que los gastos hospitalarios suelen ser la partida más importante con aproximadamente un 40-45 % de los costos, seguidos del gasto atribuido a fármacos con un 35-40 % y las visitas y pruebas diagnósticas, el 15-25 %[27]. Globalmente, los gastos totales asociados a la EPOC equivalen al 0,2 % del Producto Interior Bruto español.

Según el Informe del Estado de Salud de la población de la Comunidad de Madrid del 2009[13], que analiza datos recogidos durante el año 2007, en las consultas de Atención Pri-

maria de la Comunidad de Madrid se solicitó atención por EPOC como causa principal, en un total de 31.422 pacientes de 65 años o más, siendo la 7ª causa de solicitud de atención en varones, algo menor respecto al informe anterior del 2007 donde era la 5ª causa de solicitud. El Servicio de Urgencias Médicas de Madrid (SUMMA 112), a su vez, ha atendido una demanda de pacientes con disnea como diagnóstico principal de 84.121, aunque no hay datos para diferenciar entre agudizaciones de EPOC o exacerbaciones de asma, u otros[13].

El modelo habitual en Salud Pública es que, para arreglar cualquier problema sanitario, primero debe medirse bien. La monitorización de los factores de riesgo y la generación de nuevos datos epidemiológicos en EPOC deben considerarse como una prioridad en España y en la Comunidad de Madrid.

BIBLIOGRAFÍA

1. Murray CJ, López AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. Lancet. 1997; 349: 1498-504.
2. López AD, Shibuya K, Rao C, Mathers CD, Hansell AL, Held LS, et al. The Global Burden of COPD: Future COPD projections. Eur Respir J. 2006; 27: 397-412.
3. Mathers CD, Roncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. PLOS Medicine. 2006; 3: 2011-30.
4. European Respiratory Society. European Lung White Book. Huddersfield, European Respiratory Society Journals Ltd, 2003.
5. Bousquet J, Kiley J, Bateman ED, Viegi G, Khaltaev N, Cruz AA. Prioritized research agenda for prevention and control of chronic respiratory diseases. Eur Respir J. 2010. [Epub ahead of print]
6. Soriano JB, Miravitlles M. Datos epidemiológicos de EPOC en España. Arch Bronconeumol. 2007; 43: Supl 1: 2-9.
7. Estrategia del Sistema Nacional de Salud en EPOC. Madrid; Ministerio de Salud y Política Social; 2009.
8. Instituto Nacional de Estadística. INE. Notas de Prensa. Defunciones según la causa de muerte en el año 2001. Disponible en: http://www.ine.es/prensa/np313.pdf.
9. Instituto Nacional de Estadística. INE. Diario de Salud 2003-2004. Disponible en URL: http://www.ine.es/prodyser/pubweb/espcif/salu0304.pdf.
10. Ministerio de Salud y Política Social. Encuesta Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad y Política Social; 2009. Disponible en: http://www.msc.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/home.htm.
11. Encuesta Europea de Salud en España. Avance de resultados del segundo y tercer trimestres de 2009.[Disponible desde el 29 de diciembre de 2009 en http://www.ine.es/prensa/np582.pdf]
12. ENS 1987 y 1993 y SIVFRENT-A 1995-2009. Consejería de Sanidad. Comunidad de Madrid.
13. Tercer informe del Estado de Salud de la Población de la Comunidad de Madrid-Informe 2009.
14. Sobradillo-Peña V, Miravitlles M, Gabriel R, Jiménez-Ruiz CA, Villasante C, Masa JF, et al. Geographical variations in prevalence and underdiagnosis of COPD. Results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. Chest. 2000; 118: 981-9.
15. Miravitlles M, Ferrer M, Pont A, Viejo JL, Masa JF, Gabriel R, et al. Characteristics of a population of COPD patients identified from a population-based study. Focus on previous diagnosis and never smokers. Respir Med. 2005; 99: 985-95.
16. Miravitlles M, Soriano JB, García-Río R, Muñoz L, Durán-Taulería E, Sánchez G, et al. Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. Thorax. 2009; 64: 863-8.
17. Soriano JB, Ancochea J, Miravitlles M, García-Río F, Durán E, Muñoz L, et al. Recent trends in COPD prevalence in Spain: a repeated cross-sectional survey 1997-2007. Eur Respir J 2010 (en prensa). PubMed PMID: 19996189.
18. Soriano JB, Miravitlles A, Borderías L, Durán-Taulería E, García Río F, Martínez J, et al. Diferencias geográficas en la prevalencia de EPOC en España: Relación con hábito tabáquico, tasas de mortalidad y otros determinantes. Arch Bronconeumol; (en prensa). PubMed PMID: 20832926.
19. Buist AS, McBurnie MA, Vollner WM, Gillespie S, Burney P, Mannino DM, et al., on

behalf of the BOLD Collaborative Research Group. International variation in the prevalence of COPD (The BOLD Study): a population-based prevalence study. Lancet. 2007; 370: 741-75.

20. San Román CM, Guijarro R, Gómez-Huelgas R, Montero L. Epidemiología hospitalaria de la EPOC. Rev Clin Esp. 2007; 207(supl 1): 3-7.
21. Almagro P, López García F, Cabrera FJ, Montero L, Morchón D, Díez J, et al. Estudio de las Comorbilidades en pacientes EPOC atendidos en los servicios de Medicina Interna. Estudio ECCO. Rev Clin Esp. 2010; 210: 101-8.
22. INE, Instituto Nacional de Estadística. Encuesta de Morbilidad Hospitalaria.2005 Disponible en: http: //www.ine.es/jaxi/menu.do?type = pcaxis&path = %2Ft15/p414&file = inebase&L = 0. Último acceso: abril 2008.
23. Génova-Maleras R, Álvarez-Martín E, Morant-Ginestar C. Carga de enfermedad y tendencias de morbilidad de la población española. En: Abellán-García A, Puyol-Antolín R, eds. Envejecimiento y dependencia. Una mirada al panorama futuro de la población española. Madrid: Mondial Assistance; 2006. p. 107-24.
24. Carrasco-Garrido P, de Miguel-Díez J, Rejas-Gutiérrez J, Martín-Centeno A, Gobartt-Vázquez E, Gil de Miguel A, et al. Negative impact of chronic obstructive pulmonary disease on the health-related quality of life patients. Results of the EPIDEPOC study. Health Qual Life Outcomes. 2006; 4: 31.
25. San Román y Terán CM, Guijarro Merino R, Pérez Díaz JM. Coste de la hospitalización por EPOC en Andalucía, 1998-2002. Arch Bronconeumol. 2005; 41: 236.
26. Comité de Expertos de la SEPAR. Impacto social y económico de la EPOC en España. Estudio macroeconómico. Madrid: Ed. Bernard Krief; 1995.
27. Miravitlles M, Murio C, Guerrero T, Gisbert R; DAFNE Study Group. Decisiones sobre Antibioticoterapia y Farmacoeconomía en la EPOC. Pharmacoeconomic evaluation of acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD. Chest. 2002; 121: 1449-55.

EPOC: DE LOS FACTORES DE RIESGO EXTRÍNSECO A LA AUTOINMUNIDAD

Sandra Pérez Rial, Laura del Puerto Nevado, Germán Peces-Barba Romero

INTRODUCCIÓN

Las causas por las que el humo del cigarrillo conduce al desarrollo de la EPOC son múltiples, complejas y, en buena parte, desconocidas. Se desencadena una cascada de eventos con secuencia desconocida de la que únicamente sabemos algunas pinceladas aisladas en las que se tienen identificados algunos datos de estrés oxidativo, de respuesta inflamatoria con liberación de mediadores y de proteasas y de apoptosis que conducen a un daño pulmonar que no puede ser adecuadamente reparado. En este proceso, son claves las respuestas inmunes innata y adquirida desencadenadas, así como la existencia de un posible mecanismo autoinmune que podría ser responsable de la perpetuación de la lesión. En este sentido, la respuesta inflamatoria mediada por los linfocitos T presentes en el pulmón de un fumador, que persiste incluso durante años después de cesar el hábito de fumar, ha sido identificada como un componente clave de la EPOC que no está presente en los fumadores que no desarrollan la enfermedad[1]. Existen también algunos datos que sugieren que la respuesta inmune puede tener un componente de autoinmunidad que igualmente estaría desencadenada por el humo del tabaco[2-4]. De hecho, en el 5% de los pacientes con EPOC que no son fumadores, la enfermedad parece estar asociada a una autoinmunidad específica[5]. Hay, por tanto, evidencias que muestran cómo la progresión de la EPOC es el resultado de una respuesta inflamatoria mediada por linfocitos T, que serían activados por antígenos liberados durante la lesión pulmonar inducida por el humo del tabaco.

RESPUESTA INICIAL AL HUMO DEL TABACO

a. Daño oxidativo

Cada bocanada de un cigarrillo contiene más de 2.000 compuestos xenobióticos y más de 1.000 radicales libres que dañan las células epiteliales del pulmón en un grado que es directamente proporcional a su concentración de agentes tóxicos.

a.1. Radicales libres y especies reactivas

Los radicales libres son átomos, grupos de átomos o moléculas con un electrón desapareado en su orbital más externo que les confiere inestabilidad y alta reactividad[6]. El término radical libre no es del todo preciso para describir al conjunto de las especies reactivas patogénicas, ya que muchas de ellas no tienen electrones desapareados en su orbital más externo pero, sin embargo, participan en reacciones de reducción-oxidación. Por ello los términos más apropiados serían especies reactivas de oxígeno (ERO) y especies reactivas de nitrógeno (ERN)[7].

Las especies reactivas de oxígeno se encuentran de forma natural en los sistemas biológicos debido a que son productos intermediarios del metabolismo celular del O_2 [8]. Dichos productos intermedios son el radical superóxido (O_2^-), el peróxido de hidrógeno (H_2O_2), y el radical hidroxilo (OH^-). En el caso de los radicales libres de nitrógeno, éstos aparecen con la formación de óxido nítrico (NO) mediado por las óxido nítrico sintasas y generando sustancias altamente reactivas, como son el peroxinitrito ($HNOO^-$) y el NO_2 [9].

La generación de las especies reactivas constituye una parte integrada del metabo-

lismo existente en condiciones normales en los organismos vivos. Existe, además, una batería de sistemas antioxidantes que contribuyen a controlar su producción y a modular sus potenciales efectos negativos, pero existen situaciones en las que el equilibrio oxidante-antioxidante se altera. Entonces, los niveles de los productos oxidantes se elevan y conducen al sistema a una situación de estrés oxidativo[10].

a.2. Daño oxidativo

La primera línea de defensa contra los oxidantes inhalados la conforma el fluido de revestimiento del tracto respiratorio, que forma una interfaz entre las células epiteliales y el ambiente externo y contiene agentes antioxidantes en él, como el ácido ascórbico, el glutatión o el ácido úrico[11]. Sin embargo, la exposición al humo del tabaco produce cambios importantes en la homeostasis del glutatión, produciendo un descenso en la concentración del mismo así como en la actividad de las enzimas involucradas en el ciclo redox del mismo[12]. Los componentes del humo del tabaco atraviesan esta barrera protectora, produciendo un daño en el epitelio, debido a un incremento en la permeabilidad del mismo[13]. Este aumento en la permeabilidad es importante ya que facilita que los productos tóxicos derivados del tabaco accedan y causen daño en el intersticio pulmonar[12]. El daño oxidativo se ve, además, incrementado por el aumento en el número de neutrófilos y macrófagos que liberan más especies reactivas de oxígeno.

b. Respuesta inmune innata

La inmunidad innata y la adaptativa son componentes de un sistema integrado en el cual moléculas y células funcionan de forma cooperativa. La respuesta inmune innata se basa, no sólo en receptores de unión a antígeno sino también en el reconocimiento de patrones moleculares que, a diferencia de la respuesta inmune adaptativa, no está asociada a la inmunidad protectora de larga duración. La inmunidad innata es una respuesta rápida e inespecífica a antígenos y a la lesión tisular, que estimula e influye en el desarrollo relativamente lento de la respuesta inmune adaptativa.

El cómo irritantes tales como el humo del cigarrillo desencadenan una respuesta inmune innata es desconocido, pero se ha propuesto que no es la presencia de un antígeno concreto la que alerta al sistema inmunológico para responder, sino más bien el daño celular y el tisular resultantes de una agresión externa[14]. Los receptores tipo "Toll" (TLRs, *Toll-like receptors*), de los cuales existen alrededor de 15 tipos diferentes, son sensores en las células del sistema inmune innato que reconocen los patrones moleculares expuestos por los agentes patógenos y pueden iniciar la respuesta inmune frente al tejido lesionado[15,16]. La lesión pulmonar inflamatoria puede desestabilizar la matriz extracelular, y los productos de ruptura de esta matriz, tales como el ácido hialurónico y los biglicanos, pueden actuar como ligandos de los TLR-2 y TLR-4 que, tras la unión a su correspondiente ligando, activarán la vía de transcripción del NF_{iB} [16], induciendo a estas células epiteliales a producir mediadores de inflamación. Estos mediadores activan macrófagos alveolares y neutrófilos que, a su vez, secretan enzimas proteolíticas que, junto con especies reactivas del oxígeno, dañan más aún el tejido pulmonar.

La exposición a agentes directos, como infecciosos o ambientales, o a productos derivados de la lesión tisular, el estrés oxidativo o la muerte celular podrían liberar autoantígenos[17], modificar proteínas, dañar mitocondrias y liberar el ADN de las células apoptóticas. El sistema inmune adaptativo puede reconocer estos productos como antígenos extraños y desencadenar una respuesta inmunitaria[18]. El humo del tabaco puede también desencadenar este mismo proceso y liberar estos autoantígenos. Sin embargo, los autoantígenos no son, por sí mismos, suficientes para el desarrollo de una respuesta inmune o una enfermedad autoinmune, necesitan de la

participación de los TLRs, que conducirán la inmunidad innata y adaptativa y mejorarán el potencial patógeno de estos antígenos. El resultado final es una respuesta inflamatoria en la que los macrófagos y las células dendríticas descargarán una batería de citoquinas y quimioquinas que, juntas, orquestarán las condiciones inflamatorias necesarias para activar el sistema inmune adaptativo[19].

c. Mediadores de inflamación

La respuesta inflamatoria está asociada con un aumento en la expresión de proteínas inflamatorias como citoquinas, quimioquinas, así como enzimas proteolíticas y factores de crecimiento. La trascripción de estas proteínas está regulada por factores de trascripción, siendo el NF_{kB} uno de los más importantes[20].

c.1. Citoquinas inflamatorias

El humo de tabaco induce la liberación por parte de macrófagos y de células epiteliales, entre otras, del factor TNFα, factor central en el desencadenamiento de la respuesta inflamatoria, que favorece la posterior activación endotelial y el flujo de entrada de nuevos neutrófilos[21].

La IL-1β, es otra de las citoquinas principalmente activadas en este proceso y que está involucrada en el desencadenamiento y la persistencia de la inflamación. Está sintetizada por las células epiteliales y los macrófagos y participa en el reclutamiento de más neutrófilos, así como en la liberación de las metaloproteasas de matriz[22].

c.2. Quimioquinas

Las quimioquinas constituyen una familia de citoquinas quimiotácticas subdivididas en cuatro familias que se diferencian en el número y tipo de aminoácidos que se encuentran entre unas cisteínas conservadas en la región n-terminal. Juegan un papel importante en el reclutamiento de monocitos, neutrófilos y linfocitos[23]. Las más importantes son MCP-1 (*monocyte chemoattractant protein-1*) y MIP-1α (*macrophage inflammatory protein-1*α), quimioquinas esenciales para el reclutamiento de monocitos circulantes a través de la barrera endotelial y de la epitelial[24]. La IL-8 tiene también una potente actividad quimiotáctica para neutrófilos y linfocitos. Es secretada por varias poblaciones celulares, como las epiteliales y los macrófagos y neutrófilos. El LTB_4 (*leucotrieno-B4*) y el GRO-α (*growth-related oncogene-alpha*), liberados por los macrófagos, tienen también actividad quimiotáctica para neutrófilos[25]. Recientemente se ha puesto de manifiesto la actividad quimiotáctica que llevan a cabo determinados fragmentos de colágeno, N-α-PGP (*N-acetyl-proline-glycine-proline*) y PGP (*proline-glycine-proline*), resultantes de la rotura del mismo[26].

c.3. Proteasas

Las proteasas generadas por varios tipos celulares, además de degradar proteínas estructurales del pulmón, pueden jugar un papel regulador importante en el proceso inflamatorio de la EPOC. Existen varios tipos que se clasifican en función de su estructura bioquímica: serinaproteasas (elastasa, catepsina-G y proteinasa-3), cisteínaproteasas (catepsina-B, -H, -K, -L y -S) y metaloproteasas de matriz (MMP-1, -2, -3, -7, -8, -9, -12, -13, -14).

La elastasa neutrofílica, además de su papel como proteasa, se ha implicado en otras funciones, como la secreción de moco y la inducción de otras citoquinas proinflamatorias, como la IL-8. La importancia de esta proteína se puso de manifiesto en la EPOC al encontrar que la deficiencia en su principal inhibidor (α-1 antitripsina) era capaz de provocar el desarrollo de enfisema pulmonar en los pacientes con esta carencia.

La catepsina-G y la proteinasa-3, también producidas por neutrófilos, tienen propiedades similares a la elastasa[27].

Las metaloproteasas son una familia de endopeptidasas dependientes del cinc con estructuras y elementos funcionales similares. Son secretadas al medio extracelular en forma de zimógeno por parte de varios tipos celulares y su activación se traduce en una altera-

ción de la estructura tisular. Dependiendo de su especificidad de sustrato, se dividen en colagenasas (MMP-1, -8 y -13), gelatinasas (MMP-2 y -9), estromelisinas (MMP-3, -10 y -11), MMP tipo membrana (MMP-14 a la -25), matrilisinas (MMP-7, -26) y macrófago elastasa (MMP-12)[28].

Existe otro tipo de proteasas relacionadas con las MMPs, son las ADAMs (*A disintegrin and metalloproteinase*) y las ADAMTs (*ADAMs with thrombospondin motifs*), al parecer, implicadas algunas ellas en transducción de señales, como es el caso de ADAM-17 relacionada con el procesamiento de la forma acoplada a la superficie celular del precursor del TNFα para liberar la forma madura de la citoquina[29].

La actividad de las proteasas liberadas por células inflamatorias es inhibida por antiproteasas. La principal de todas ellas es la α-1-antitripsina, situada en el tracto respiratorio bajo, potente inhibidor natural de las serina-proteasas. Las alteraciones en este gen dan lugar a bajas concentraciones de α-1-antitripsina en plasma, provocando en pacientes enfisema en edades tempranas, especialmente si se trata de fumadores[30].

Los principales inhibidores fisiológicos de las metaloproteasas son la α-2-macroglobulina y una familia de inhibidores llamados TIMPs, que incluye a TIMP-1, -2, -3 y -4. Estos inhibidores se unen al sitio catalítico de las MMPs, causando una pérdida de actividad en su actividad proteolítica[28].

Como resultado de la acción proteolítica, tanto de las MMPs como de la elastasa, se generan fragmentos de matriz extracelular que pueden ser reconocidos como autoantígenos por parte del sistema inmune, colaborando así en la progresión de la enfermedad[31].

c.4. Factores del crecimiento

Existen varias citoquinas que, además de desempeñar su propio papel en la respuesta inflamatoria, tienen otras funciones, como la de promover la diferenciación y supervivencia de células inflamatorias o la proliferación y/o activación de las células estructurales, contribuyendo de esta manera al remodelado que tiene lugar en la EPOC. Por ello, se clasifican bajo el nombre específico de factores de crecimiento. Los más importantes son el GM-CSF (*granulocyte macrophage colony-stimulating factor*), liberado por los macrófagos alveolares, que parece estar implicado en la supervivencia de los neutrófilos y de los macrófagos de las vías aéreas. El TGFβ (*tumor growth factor-β*), también liberado por los macrófagos y las células epiteliales, es un factor de crecimiento multifuncional que induce la proliferación de los fibroblastos y de las células de la musculatura lisa de las vías aéreas y favorece la deposición de las proteínas de la matriz extracelular y la reparación epitelial. El TGFβ es el principal responsable de los fenómenos de fibrosis que aparecen en la EPOC, efecto que está mediado por la participación de otro factor de crecimiento, el CTGF (*connective tissue growth factor*). Otro factor de crecimiento es el EGF (*epidermal growth factor*) activado, a su vez, por TGFβ, que juega un papel regulatorio importante en la secreción de mucus[32].

RESPUESTA CLAVE AL HUMO DEL TABACO. LA RESPUESTA INMUNE ADAPTATIVA

Todo el proceso innato de respuesta rápida, anteriormente descrito, produce un daño tisular con liberación de nuevos productos, como fragmentos celulares o de la matriz, que contribuyen a la activación del proceso inmune adquirido mediante la activación de los linfocitos T y de la proliferación tisular. Este proceso se inicia cuando las células dendríticas inmaduras alertan al sistema inmune adaptativo de la presencia de estos productos de lesión tisular[15,33]. A continuación, estas células dendríticas maduran cuando los TLRs se unen a sus ligandos y expresan entonces altos niveles de proteínas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC, *major histocompatibility complex*) de clase II y moléculas CD80 y CD86, que se dirigen a los ganglios linfáticos locales, donde presentan los antígenos a

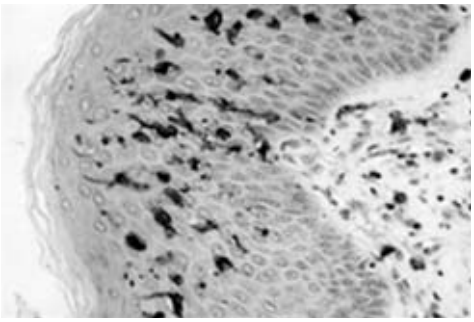


FIGURA 1. Sección de piel mostrando una gran cantidad de células dendríticas en la epidermis *(M. ulcerans infection, immunoperoxidase stain).*

los linfocitos T[34]. La expresión de IL-12 por las células dendríticas activa el transductor de señal y el activador de la transcripción-4 (STAT4, *signal transducer and activator of transcription-4*), induce a los linfocitos T a diferenciarse a linfocitos T cooperadores CD4+, tipo 1 (Th1, *T helper-1*) que, a su vez, producen IFNγ. En fumadores con EPOC, existe un marcado aumento de las células dendríticas maduras (Fig. 1) en las vías respiratorias periféricas que, probablemente, está relacionado con la alta expresión en los pulmones de CCL20, como quimioatrayentes de células dendríticas. Hay también un aumento de los linfocitos T cooperadores CD4+ que expresan STAT4 en los pulmones.

Es probable que las células lesionadas, necróticas y apoptóticas, de los pulmones de los fumadores sean absorbidas por las células dendríticas y presentadas por éstas a las moléculas del MHC de clase I y a los linfocitos T citotóxicos CD8+, linfocitos abundantes en los pulmones de pacientes con EPOC.

Los linfocitos T CD8+ pueden dañar el tejido, bien por una acción citolítica directa o a través de la secreción de citoquinas pro-inflamatorias entra las que se encuentran el IFNγ (*interferon gamma*), IP-10 (*interferon-inducible protein-10*) y MIG (*monokine induced by IFN*γ). Los linfocitos T CD4+ también aparecen en la EPOC, centrando su acción, sobre todo, en amplificar la señal inflamatoria. Su acción parece ser debida a la liberación de un grupo de citoquinas entre las que se encuentra IL-6, IL-17A, IL-17F. Estas células también expresan receptores para IL-23 e IL-18[25].

Los linfocitos T inactivos no pueden entrar en el parénquima pulmonar fuera de los vasos sanguíneos pero, una vez activados por las células dendríticas presentadoras de antígeno, pueden situarse en el pulmón por medio de sus receptores de quimioquinas específicas de tejido. En los pulmones de los fumadores con EPOC, los linfocitos T (CD4+ y CD8+) expresan los receptores de quimioquinas CXCR3, CCR5 y CXCR6[35]. Los ligandos para los CXCR3 son las quimioquinas CXCL10 y CXCL9, secretadas por los linfocitos T, que aumentan la producción de la metaloproteinasa de matriz-12 (MMP12), facilitando la destrucción del pulmón. La expresión de estos receptores y sus ligandos se correlaciona con la severidad de la enfermedad[35,36]. En este punto, la progresión y gravedad de la enfermedad están determinadas por la capacidad de las células dendríticas de estimular a los linfocitos T.

Los linfocitos T citotóxicos CD8+ son las células predominantes de la EPOC, presentes en las vías respiratorias grandes y pequeñas, en las arterias pulmonares y en el parénquima pulmonar[37]. El número de linfocitos T CD8+ en el pulmón se correlaciona con el grado de obstrucción al flujo aéreo y enfisema, lo que sugiere que estas células causan lesiones tisulares en la EPOC. Cualquier célula que muestre moléculas del MHC de clase I puede ser diana de los linfocitos T citotóxicos CD8+. Después de un ataque citotóxico, las células diana mueren a causa de la apoptosis o de la necrosis originadas por la perforina, granulisina o la *granzyme*-A o -B, todas las cuales son enzimas proteolíticas liberadas por los linfocitos T CD8+ en los pulmones de pacientes con EPOC[38,39].

En los pulmones de los fumadores con enfisema y con EPOC en general, las células epiteliales y endoteliales sufren apoptosis, y el número de estas células apoptóticas aumenta con el grado de tabaquismo y se correlacio-

na con el número de linfocitos T CD8+ en el pulmón. Por otra parte, la supervivencia celular parece depender de las señales de los receptores de adhesión de la familia de las integrinas, que continuamente perciben el medio extracelular.

La apoptosis y la necrosis de las células epiteliales y endoteliales inducidas por los linfocitos T CD8+ y por diversas proteasas, contribuyen en gran medida a la destrucción pulmonar en la EPOC. Además, la fagocitosis de las células apoptóticas por los macrófagos alveolares es deficiente en esta patología[40], una anomalía que puede aumentar la cantidad de material antigénico y que ha sido implicado en algunas enfermedades autoinmunes[41].

Los linfocitos T CD4+ también se encuentran en grandes cantidades en las vías respiratorias y parénquima de fumadores con EPOC. Estas células se activan y son oligoclonales; clones de linfocitos T CD4+ que aparecen en los pulmones, pero no en la sangre, lo que sugiere que su acumulación es el resultado de la estimulación por antígenos distribuidos por todo el pulmón[42]. Los linfocitos T CD4+ en los pulmones de los fumadores con EPOC expresan STAT4 e IFNγ, sugiriendo mayor estimulación antigénica. El número de linfocitos T CD4+ que expresan IFNγ se correlaciona con el grado de obstrucción al flujo aéreo[43], apoyando la hipótesis de que estas células, junto con los linfocitos T CD8+, desempeñan un papel importante en la patogenia de la EPOC. La función efectora de los linfocitos T CD4+ es, principalmente, mediada por citoquinas, que promueven la migración transendotelial de las células inflamatorias al sitio mismo de la lesión. El reclutamiento y la activación de las células inflamatorias, macrófagos, neutrófilos, eosinófilos, linfocitos T CD4+, linfocitos T CD8+ y linfocitos B, progresan a medida que empeora la EPOC[44].

Se ha reportado la presencia de linfocitos B en los ganglios linfáticos de las vías respiratorias y en el parénquima, tanto en pacientes con EPOC como en ratones expuestos al humo del tabaco[45]. El análisis de la secuencia de los genes de la inmunoglobulina en los linfocitos B oligoclonales en estos folículos linfoides ha revelado la presencia de mutaciones en la región variable de inmunoglobulina, lo que sugiere la existencia de un proceso de selección impulsado por el antígeno. La ausencia de productos bacterianos o víricos en los folículos sugiere que estos linfocitos B oligoclonales posiblemente surgen en respuesta a antígenos que proceden directamente del pulmón[45]. Sin embargo, las infecciones virales y las bacterianas podrían ser importantes en perpetuar el proceso inflamatorio y son consideradas como la principal causa de las exacerbaciones de la EPOC. Tales infecciones podrían desencadenar una respuesta inmune que culmina con daño pulmonar añadido. De esta forma, el aumento de la función de las células dendríticas, la predisposición genética y la insuficiente regulación inmune, resultan en una inmunidad adaptativa potenciada y en la evolución a formas más graves de la EPOC.

Respuesta autoinmune

La inflamación pulmonar existente en la EPOC grave incluye un gran número de linfocitos T Th1 oligoclonales activados[42], linfocitos B[45] y linfocitos T CD8+, que persisten durante años, incluso después de cesar el hábito de fumar[46], lo que sugiere un proceso de autoperpetuación, que es una de las características de las enfermedades autoinmunes. Esta cadena de eventos sugiere que la respuesta inmune adaptativa en la EPOC, junto con su persistencia después de dejar de fumar, podría ser debida a una respuesta a autoantígenos. Tras un periodo inicial en el que esta posibilidad sólo podía plantearse como hipótesis[2-4], más recientemente hemos podido conocer los primeros datos que podrían avanzar hacia la confirmación de esta hipótesis. Por una parte, se ha descrito que la presencia de fragmentos de elastina procedentes de la destrucción pulmonar puede actuar como autoantígeno para el desarrollo de anticuerpos anti elastina, que tienen la característica de correlacionarse con el grado de enfisema, existiendo mayor seve-

ridad cuando la presencia de estos anticuerpos es más elevada[31]. También se ha descrito un primer modelo experimental de desarrollo de enfisema autoinmune en ratas obtenido tras desarrollar anticuerpos anticélulas endoteliales en respuesta a la inyección intraperitoneal de células endoteliales xenogénicas, lo que se asoció al desarrollo de enfisema centrolobulillar en estos animales. En este mismo modelo, la transmisión pasiva de linfocitos T-CD4 activados en ratas que desarrollan este enfisema autoinmune a otro animal también desencadena enfisema pulmonar en el animal receptor[47]. Significativo también ha sido el hallazgo de que la activación del factor de transcripción STAT-4, esencial para la diferenciación de los linfocitos T en patrón Th1, se relaciona con la presencia de EPOC[43]. Más recientemente, se han ido describiendo nuevos autoantígenos relacionados con la EPOC, como anticuerpos antipéptido citrulinado (anti-CCP)[48], anti-citoqueratina 18[49] y otros Ac IgG, como anti-nucleares Hep-2 y anti-células epiteliales[50]. Existen, por lo tanto, datos muy significativos que apoyarían la existencia de un proceso autoinmune en el desarrollo de la EPOC, con descripción de autoanticuerpos que podrían reflejar la existencia de una intolerancia a algunos autoantígenos aunque, por ahora, se trata de datos aislados que necesitan de confirmación. Son muchas y variadas las formas de presentación de la EPOC y, por ahora, carecemos de información suficiente como para responsabilizar la existencia de una u otra a alguno de estos autoantígenos.

APOPTOSIS EN LA EPOC

La apoptosis es un mecanismo finamente regulado por el cual las células mueren de una forma controlada. Es un sistema fundamental para el mantenimiento de la homeostasis del tejido normal y está en equilibrio con la proliferación y la diferenciación celular. La apoptosis es un proceso que está relacionado con los mecanismos involucrados en el desarrollo de la EPOC: inflamación, desequilibrio entre proteasas-antiproteasas y estrés oxidativo, añadiendo una complejidad extra a todo este entramado de procesos y contribuyendo todos ellos a la patogénesis de la EPOC.

a. Apoptosis e inflamación

En la EPOC existe un influjo de células inflamatorias hacia el pulmón. Entre ellas, los neutrófilos y los linfocitos T CD8+ son los que contribuyen más activamente en el desarrollo de la apoptosis. Los neutrófilos liberan la elastasa neutrofílica, que se une a un receptor fosfatidilserina del macrófago y produce una menor efectividad en la fagocitosis de las células epiteliales apoptóticas por parte de ellos y contribuye a un mantenimiento del estado inflamatorio. Por otro lado, la presencia de linfocitos T CD8+ citotóxicos puede inducir directamente apoptosis en células epiteliales alveolares mediante la secreción de perforinas, granzima-B y TNFα[51].

b. Apoptosis y desequilibrio proteasa-antiproteasa

La presencia y activación de las proteasas produce una destrucción directa de la matriz extracelular y una pérdida del equilibrio existente entre las interacciones de la célula y la matriz extracelular, lo cual es una señal de inducción de apoptosis. A esta forma de muerte celular programada inducida por ese desequilibrio se la conoce con el término de *anoikis*.

Por otro lado, la propia proteólisis puede ser también inductora de la muerte celular por apoptosis; datos recientes sugieren que MMP-7 activa Fas ligando induciendo este proceso[51].

c. Apoptosis y estrés oxidativo

Se ha visto que la presencia de estrés oxidativo en los pulmones de los pacientes con EPOC se correlaciona con bajos niveles del VEGF *(vascular endothelial growth factor)* en estos pacientes[52]. El VEGF es un factor de crecimiento abundante en el pulmón sano que tiene un papel antiapoptótico en células del endotelio vascular. Estudios recientes han com-

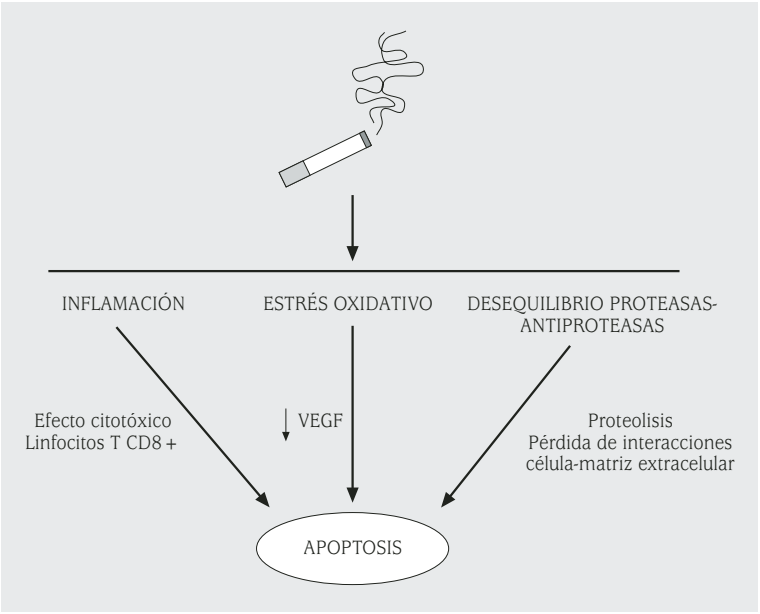


FIGURA 2. Representación esquemática de la asociación de los mecanismos principales de la EPOC con la apoptosis.

probado la relación o *feedback* positivo existente entre el aumento del estrés oxidativo y la presencia de apoptosis en un modelo experimental en que existe un bloqueo en el receptor del VEGF[53] (Fig. 2).

REMODELADO PULMONAR

La principal anomalía de la EPOC en las vías respiratorias pequeñas y alveolos es la presencia de un infiltrado celular inflamatorio y una remodelación que engrosa la pared de dichas vías, lo que reduce el diámetro de las mismas, aumenta su resistencia al flujo, destruye los alveolos y agranda los espacios aéreos[54] (Fig. 3).

La remodelación del epitelio de las vías respiratorias tras la irritación o lesión pulmonar conduce a un aumento de la proliferación celular y a un cambio de la proporción de los tipos celulares específicos. En la EPOC, la obstrucción está principalmente situada en la periferia pulmonar, donde se sitúan las vías aéreas pequeñas. Además, la pérdida de retracción elástica que se asocia a la remodelación del tejido conectivo peribronquiolar provoca una rotura de las ataduras alveolares constituidas por los septos alveolares conectados con los bronquiolos y que impedirían el colapso de la vía aérea.

Las alteraciones vasculares también forman parte de los cambios histológicos de la EPOC, como muestra el hecho de la presencia de linfocitos T CD8 + en las arterias pulmonares[55]. Además, la evidente expresión del receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR-2, *vascular endothelial growth factor receptor-2*), en el septo alveolar de las células endoteliales sugiere que las células epiteliales de las vías respiratorias desempeñan un papel importante en la regulación del mantenimiento de la estructura y la función vasculares, así como en la reparación y la remodelación de las estructuras alveolares mediante la expresión del VEGF[56]. El VEGF actúa como un potente factor de supervivencia de las células endoteliales, inhibiendo la apoptosis tanto *in vitro* como *in vivo*[57].

Estudiando el tamaño de los espacios aéreos mediante el análisis de la intersección lineal media[58], que determina la distancia entre paredes alveolares y, por tanto, el grado de agrandamiento de los espacios aéreos, se

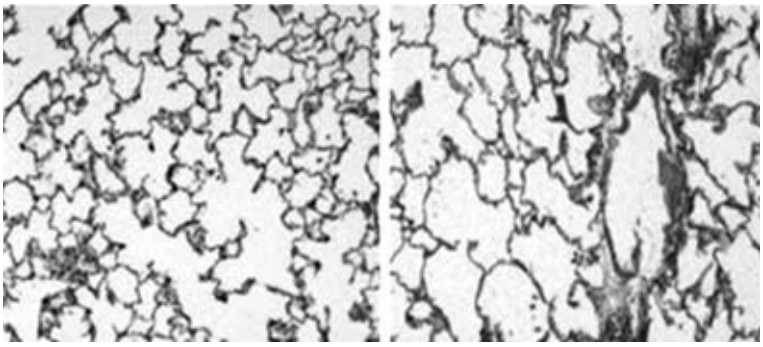


FIGURA 3. Muestras obtenidas de las vías respiratorias pequeñas de un pulmón de ratón sano (izquierda) y de un pulmón de un ratón fumador con EPOC (derecha), donde se aprecia el engrosamiento de las paredes de estas vías y la destrucción alveolar *(hematoxylin stain).*

observa un aumento en los pacientes con enfisema en relación con los individuos sanos. Bioquímicamente se han comprobado, a su vez, diferencias en el contenido de colágeno y elastina, con un aumento de colágeno en el enfisema de tipo centroacinar y una disminución significativa de elastina en los enfisemas de tipo panacinar y centroacinar graves[59]. Diversos autores han encontrado una relación entre la inflamación y el grosor de todos los compartimentos de la pared[60]. Este aumento de grosor de la pared también se observó en fumadores con síntomas de obstrucción crónica de las vías aéreas y no así en fumadores asintomáticos y con función pulmonar normal, lo que indica la presencia de una reparación eficaz, cuya función sería preservar la estructura básica encargada del proceso del intercambio gaseoso en el parénquima pulmonar[61]. Cuando la reparación no es eficaz, existe remodelado, los componentes de la matriz se desorganizan, pierden sus características y su distribución anatómica originales y provocan un cambio en las propiedades elásticas tisulares.

Hay una relación entre la gravedad de la enfermedad y la pérdida de elastina en pulmones con enfisema, y también entre la expresión de ARN mensajero de elastina y el tamaño medio de los espacios aéreos distales, lo que indicaría la existencia de un proceso de reparación[62]. Estos procesos de reparación pueden ser bioquímicamente efectivos, es decir, puede que presenten una cuantificación normal o alta, pero morfológicamente defectuosos, sin seguir una distribución arquitectónica regular, con pérdida de la alineación natural de la elastina, lo que provocaría que la acción de enzimas elastolíticas pueda ser mayor en estas fibras defectuosas y que las fuerzas mecánicas del pulmón puedan romperlas con mayor facilidad.

Por otro lado, los colágenos de los tipos I y III están presentes en la capa adventicia de las arterias pulmonares, en el intersticio del árbol bronquial, en el septo interlobular, en la lámina propia bronquial y en el intersticio alveolar, lugares donde ocurren todos los cambios en el enfisema. Varios autores han encontrado la existencia de una asociación entre el enfisema y las evidencias morfométricas de rotura y reparación de colágeno[63]. Los diversos resultados respecto al contenido de colágeno en el enfisema reflejan que el remodelado de la matriz es un proceso dinámico con degradación de colágeno, seguido por un proceso de reparación que lleva a un incremento de la deposición del mismo. Estudios bioquímicos han demostrado la existencia de un aumento del contenido de colágeno tanto en pacientes con enfisema[59,64] como en modelos animales de esta enfermedad[65]. Este incremento de colágeno no significa que la enfermedad se acompañe de fibrosis, pero su presencia, aparentemente paradójica en un sistema que se define como con pérdida de tejido, reflejaría un fracaso de los sistemas de reparación que siguen a la lesión y podría justificar que

se planteasen medidas de tratamiento antifibrótico experimental como paso previo a una posible nueva línea terapéutica dirigida a la regeneración pulmonar[66].

BIBLIOGRAFÍA

1. Finkelstein R, Fraser RS, Ghezzo H, Cosio MG. Alveolar inflammation and its relation to emphysema in smokers. Am J Respir Crit Care Med. 1995; 152(5 Pt 1): 1666-72.
2. Agusti A, MacNee W, Donaldson K, Cosio M. Hypothesis: does COPD have an autoimmune component? Thorax. 2003; 58(10): 832-4.
3. Cosio MG. Autoimmunity, T-cells and STAT-4 in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J. 2004; 24(1): 3-5.
4. Cosio MG, Saetta M, Agusti A. Immunologic aspects of chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2009; 360(23): 2445-54.
5. Fullerton DG, Gordon SB, Calverley PM. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. Lancet. 2009; 374(9706): 1964-5; author reply 5-6.
6. Kirkham P. RI. Oxidative stress is asthma and COPD: antioxidant as a therapeutic strategy. Pharmacol Ther. 2006; 111(2): 476-94.
7. Cavalcante AG dBP. The role of oxidative stress in COPD: current concepts and perspectives. J Bras Pneumol. 2009; 35(12): 1227-37.
8. Park HS. KS, Lee YC. Impact of oxidative stress on lung diseases. Respirology. 2009; 14(1): 27-38.
9. Van der Vliet A EJ, Cross CE. Nitric oxide: a pro-inflammatory mediator in lung disease? Respir Res. 2000; 1(2): 67-72.
10. MacNee W. Pulmonary and systemic oxidant/antioxidant imbalance in chronic obstructive pulmonary disease. Proc Am Thorac Soc. 2005; 2(1): 50-60.
11. Enami S HM, Colussi AJ. Acidity enhances the formation of a persistent ozonide at aqueous ascorbate/ozone gas interfaces. Proc Natl Acad Sci USA. 2008; 105(21): 7365-9.
12. Li XY RI, Donaldson K, MacNee W. Mechanisms of cigarette smoke induced increased airspace permeability. Thorax. 1996; 51(5): 465-71.
13. Jones JG MB, Lawler P, Hulands G, Crawley JC, Veall N. Increased alveolar epithelial permeability in cigarette smokers. Lancet. 1980; 1(8159): 66-8.
14. Matzinger P. The danger model: a renewed sense of self. Science. 2002; 296(5566): 301-5.
15. Parker LC, Prince LR, Sabroe I. Translational mini-review series on Toll-like receptors: networks regulated by Toll-like receptors mediate innate and adaptive immunity. Clin Exp Immunol. 2007; 147(2): 199-207.
16. Crespo-Lessmann A, Juárez-Rubio C, Plaza-Moral V. Role of toll-like receptors in respiratory diseases. Arch Bronconeumol. 2010; 46(3): 135-42.
17. Rao T, Richardson B. Environmentally induced autoimmune diseases: potential mechanisms. Environ Health Perspect. 1999; 107 (Suppl 5): 737-42.
18. Krieg AM, Vollmer J. Toll-like receptors 7, 8, and 9: linking innate immunity to autoimmunity. Immunol Rev. 2007; 220: 251-69.
19. Marshak-Rothstein A. Toll-like receptors in systemic autoimmune disease. Nat Rev Immunol. 2006; 6(11): 823-35.
20. Di Stefano A CG, Oates T, Capelli A, Lusuardi M, Gnemmi I, Ioli F, et al. Increased expression of nuclear factor-kappaB in bronchial biopsies from smokers and patients with COPD. Eur Respir J. 2002; 20(3): 556-63.
21. Churg A WR, Tai H, Wang X, Xie C, Wright JL. Tumor necrosis factor-alpha drives 70% of cigarette smoke-induced emphysema in the mouse. Am J Respir Crit Care Med. 2004; 170(5): 492-8.
22. Lappalainen U WJ, Wert SE, Tichelaar JW, Bry K. Interleukin-1beta causes pulmonary inflammation, emphysema, and airway remodeling in the adult murine lung. Am J Respir Cell Mol Biol. 2005; 32(4): 311-8.
23. Deshmane SL KS, Amini S, Sawaya BE. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): an overview. J Interferon Cytokine Res. 2009; 29(6): 313-26.
24. Maus U HS, Wenschuh H, Mayer K, Seeger W, Lohmeyer J. Role of endothelial MCP-1 in monocyte adhesion to inflamed human endothelium under physiological flow. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2002; 283(6): H2584-91.
25. Górska K M-WM, Krenke R. Airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. Curr Opin Pulm Med. 2010; 16(2): 89-96.
26. O'Reilly P JP, Noerager B, Parker S, Dransfield M, Gaggar A, Blalock JE. N-alpha-PGP and PGP, potential biomarkers and therapeutic targets for COPD. Respir Res. 2009; 18: 10: 38.

27. Barnes PJ SS, Pauwels RA. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. Eur Respir J. 2003; 22(4): 672-88.

28. Lagente V MB, Nénan S, Le Quément C, Martin-Chouly C, Boichot E. Role of matrix metalloproteinases in the development of airway inflammation and remodeling. Braz J Med Biol Res. 2005; 38(10): 1521-30.

29. Paulissen G RN, Gueders MM, Crahay C, Quesada-Calvo F, Bekaert S, Hacha J, et al. Role of ADAM and ADAMTS metalloproteinases in airway diseases. Respir Res. 2009; 10: 127.

30. Churg A WR, Xie C, Wright JL. Alpha-1-Antitrypsin ameliorates cigarette smoke-induced emphysema in the mouse. Am J Respir Crit Care Med. 2003; 168(2): 199-207.

31. Lee SH, Goswami S, Grudo A, Song LZ, Bandi V, Goodnight-White S, et al. Antielastin autoimmunity in tobacco smoking-induced emphysema. Nat Med. 2007; 13(5): 567-9.

32. Barnes P. The cytokine network in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. J Clin Invest. 2008; 118(11): 3546-56..

33. McWilliam AS, Napoli S, Marsh AM, Pemper FL, Nelson DJ, Pimm CL, et al. Dendritic cells are recruited into the airway epithelium during the inflammatory response to a broad spectrum of stimuli. J Exp Med. 1996; 184(6): 2429-32.

34. Lambrecht BN, Prins JB, Hoogsteden HC. Lung dendritic cells and host immunity to infection. Eur Respir J. 2001; 18(4): 692-704.

35. Freeman CM, Curtis JL, Chensue SW. CC chemokine receptor 5 and CXC chemokine receptor 6 expression by lung CD8+ cells correlates with chronic obstructive pulmonary disease severity. Am J Pathol. 2007; 171(3): 767-76.

36. Saetta M, Mariani M, Panina-Bordignon P, Turato G, Buonsanti C, Baraldo S, et al. Increased expression of the chemokine receptor CXCR3 and its ligand CXCL10 in peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2002; 165(10): 1404-9.

37. Saetta M, Baraldo S, Corbino L, Turato G, Braccioni F, Rea F, et al. CD8+ve cells in the lungs of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 1999; 160(2): 711-7.

38. Vernooy JH, Moller GM, van Suylen RJ, van Spijk MP, Cloots RH, Hoet PH, et al. Increased granzyme A expression in type II pneumocytes of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2007; 175(5): 464-72.

39. Chrysofakis G, Tzanakis N, Kyriakoy D, Tsoumakidou M, Tsiligianni I, Klimathianaki M, et al. Perforin expression and cytotoxic activity of sputum CD8+ lymphocytes in patients with COPD. Chest. 2004; 125(1): 71-6.

40. Hodge S, Hodge G, Scicchitano R, Reynolds PN, Holmes M. Alveolar macrophages from subjects with chronic obstructive pulmonary disease are deficient in their ability to phagocytose apoptotic airway epithelial cells. Immunol Cell Biol. 2003; 81(4): 289-96.

41. Gaipl US, Kuhn A, Sheriff A, Munoz LE, Franz S, Voll RE, et al. Clearance of apoptotic cells in human SLE. Curr Dir Autoimmun. 2006; 9: 173-87.

42. Sullivan AK, Simonian PL, Falta MT, Mitchell JD, Cosgrove GP, Brown KK, et al. Oligoclonal CD4+ T cells in the lungs of patients with severe emphysema. Am J Respir Crit Care Med. 2005; 172(5): 590-6.

43. Di Stefano A, Caramori G, Capelli A, Gnemmi I, Ricciardolo FL, Oates T, et al. STAT4 activation in smokers and patients with chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J. 2004; 24(1): 78-85.

44. Turato G, Zuin R, Miniati M, Baraldo S, Rea F, Beghe B, et al. Airway inflammation in severe chronic obstructive pulmonary disease: relationship with lung function and radiologic emphysema. Am J Respir Crit Care Med. 2002; 166(1): 105-10.

45. van der Strate BW, Postma DS, Brandsma CA, Melgert BN, Luinge MA, Geerlings M, et al. Cigarette smoke-induced emphysema: A role for the B cell? Am J Respir Crit Care Med. 2006; 173(7): 751-8.

46. Shapiro SD. End-stage chronic obstructive pulmonary disease: the cigarette is burned out but inflammation rages on. Am J Respir Crit Care Med. 2001; 164(3): 339-40.

47. Taraseviciene-Stewart L, Scerbavicius R, Choe KH, Moore M, Sullivan A, Nicolls MR, et al. An animal model of autoimmune emphysema. Am J Respir Crit Care Med. 2005; 171(7): 734-42.

48. Wood AM, de Pablo P, Buckley CD, Ahmad A, Stockley RA. Smoke exposure as a determinant of auto-antibody titre in AATD and COPD. Eur Respir J. 2010. [Epub ahead of print].

49. Kuo YB, Chang CA, Wu YK, Hsieh MJ, Tsai CH, Chen KT, et al. Identification and clinical association of anti-cytokeratin 18 autoantibody in COPD. Immunol Lett. 2010; 128(2): 131-6.
50. Feghali-Bostwick CA, Gadgil AS, Otterbein LE, Pilewski JM, Stoner MW, Csizmadia E, et al. Autoantibodies in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2008; 177(2): 156-63.
51. Demedts IK DT, Bracke KR, Joos GF, Brusselle GG. Role of apoptosis in the pathogenesis of COPD and pulmonary emphysema. Respir Res. 2006; 7: 53.
52. Kanazawa H YJ. Elevated oxidative stress and reciprocal reduction of vascular endothelial growth factor levels with severity of COPD. Chest. 2005; 128(5): 3191-7.
53. Tuder RM ZL, Cho CY, Taraseviciene-Stewart L, Kasahara Y, Salvemini D, Voelkel NF, Flores SC. Oxidative stress and apoptosis interact and cause emphysema due to vascular endothelial growth factor receptor blockade. Am J Respir Cell Mol Biol. 2003; 29(1): 88-97.
54. Cosio M, Ghezzo H, Hogg JC, Corbin R, Loveland M, Dosman J, et al. The relations between structural changes in small airways and pulmonary-function tests. N Engl J Med. 1978; 298(23): 1277-81.
55. Peinado VI, Barberá JA, Abate P, Ramírez J, Roca J, Santos S, et al. Inflammatory reaction in pulmonary muscular arteries of patients with mild chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 1999; 159(5 Pt 1): 1605-11.
56. Kasahara Y, Tuder RM, Cool CD, Lynch DA, Flores SC, Voelkel NF. Endothelial cell death and decreased expression of vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor receptor 2 in emphysema. Am J Respir Crit Care Med. 2001; 163(3 Pt 1): 737-44.
57. Alon T, Hemo I, Itin A, Pe'er J, Stone J, Keshet E. Vascular endothelial growth factor acts as a survival factor for newly formed retinal vessels and has implications for retinopathy of prematurity. Nat Med. 1995; 1(10): 1024-8.
58. Weibel ER. Principles and methods for the morphometric study of the lung and other organs. Lab Invest. 1963; 12: 131-55.
59. Cardoso WV, Sekhon HS, Hyde DM, Thurlbeck WM. Collagen and elastin in human pulmonary emphysema. Am Rev Respir Dis. 1993; 147(4): 975-81.
60. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott WM, Buzatu L, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2004; 350(26): 2645-53.
61. Saetta M, Di Stefano A, Turato G, Facchini FM, Corbino L, Mapp CE, et al. CD8+ T-lymphocytes in peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 1998; 157(3 Pt 1): 822-6.
62. Lucey EC, Goldstein RH, Stone PJ, Snider GL. Remodeling of alveolar walls after elastase treatment of hamsters. Results of elastin and collagen mRNA in situ hybridization. Am J Respir Crit Care Med. 1998; 158(2): 555-64.
63. Vlahovic G, Russell ML, Mercer RR, Crapo JD. Cellular and connective tissue changes in alveolar septal walls in emphysema. Am J Respir Crit Care Med. 1999; 160(6): 2086-92.
64. Martín-Mosquero C, Peces-Barba G, Rubio ML, Ortega M, Rodríguez-Nieto MJ, Martínez Galán L, et al. Increased collagen deposition correlated with lung destruction in human emphysema. Histol Histopathol. 2006; 21(8): 823-8.
65. Rubio ML, Martín-Mosquero MC, Ortega M, Peces-Barba G, Gonzalez-Mangado N. Oral N-acetylcysteine attenuates elastase-induced pulmonary emphysema in rats. Chest. 2004; 125(4): 1500-6.
66. Martínez-Galán L, del Puerto-Nevado L, Pérez-Rial S, Díaz-Gil JJ, González-Mangado N, Peces-Barba G. Liver growth factor improves pulmonary fibrosis secondary to cadmium administration in rats. Arch Bronconeumol. 2010; 46(1): 20-6.

DIAGNÓSTICO DE LA EPOC. CONTROVERSIAS

Francisco García Río, David Romero Ribate, Raquel Casitas Mateo

RESUMEN

Aunque existe un acuerdo generalizado en los elementos que constituyen la definición de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), en las últimas décadas han proliferado multitud de criterios diagnósticos.

Para establecer el diagnóstico, se recomienda utilizar la espirometría post-broncodilatador, que atenúa el efecto de la reversibilidad, disminuyendo la prevalencia de EPOC en torno a un 25% con respecto a la espirometría basal. De igual modo, la capacidad vital forzada prácticamente ha desplazado a la capacidad vital lenta como elemento diagnóstico.

En cuanto a la interpretación del cociente FEV_1/FVC, se asume que el criterio fijo de 0,7 favorece el sobrediagnóstico en ancianos y el infradiagnóstico en jóvenes, por lo que, desde un punto de vista teórico, parece más adecuado el análisis en función del límite inferior de la normalidad (LLN). Sin embargo, existen indicios de que los ancianos con un cociente menor de 0,7 pero superior al LLN tienen más mortalidad y sufren más ingresos hospitalarios que aquellos en los que el cociente es mayor de 0,7. En el momento actual, se requiere más información sobre el valor clínico y el pronóstico de ambos criterios.

El cociente FEV_1/FEV_6 constituye una alternativa válida al FEV_1/FVC, especialmente en el ámbito de atención primaria. Por último, existen algunas corrientes de opinión que promueven la incorporación de un FEV_1 disminuido o de una historia previa de tabaquismo o exposición ambiental como elementos necesarios para el diagnóstico de EPOC.

Por encima de estas consideraciones, es necesario promover la implantación de la espirometría para reducir el infradiagnóstico de la EPOC.

INTRODUCCIÓN

Aunque la mayoría de las definiciones de la EPOC vigentes en la actualidad comparten elementos conceptuales muy similares, existen algunas diferencias en los criterios utilizados para establecer la definición operativa, que pueden tener cierta relevancia clínica.

El documento de consenso de la *European Respiratory Society* (ERS) y de la *American Thoracic Society* (ATS)[1], establece que la EPOC es una enfermedad prevenible y tratable caracterizada por limitación al flujo aéreo que no resulta completamente reversible. La limitación al flujo aéreo es, generalmente, progresiva y se asocia con una anormal respuesta inflamatoria de los pulmones a partículas nocivas o gases, causada principalmente por el humo del tabaco. Aunque la EPOC afecta a los pulmones, también produce consecuencias sistémicas significativas. La *Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD) define la EPOC como una enfermedad prevenible y tratable con algunos significativos efectos extrapulmonares que pueden contribuir a la gravedad en pacientes individuales. Su componente pulmonar se caracteriza por obstrucción al flujo aéreo que no es completamente reversible. La limitación al flujo aéreo es, habitualmente, progresiva y asociada con una anormal respuesta inflamatoria de los pulmonares a gases o partículas nocivas[2]. Por último, en la recomendación de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) y de la Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT), se establece que la EPOC se caracteriza por la

presencia de obstrucción crónica y poco reversible al flujo aéreo, que se asocia a una reacción inflamatoria anómala, principalmente frente al humo del tabaco[3].

A partir de los enunciados anteriores, se evidencia que el concepto de EPOC es sólido y consistente entre todas las normativas. Sin embargo, también resulta llamativa la falta de concreción de las mismas. De hecho, únicamente en la definición propuesta por SEPAR/ALAT se añade que la obstrucción al flujo aéreo se define por la espirometría cuando el cociente volumen espiratorio forzado en el primer segundo/capacidad vital forzada (FEV_1/FVC) tras broncodilatación es menor de 0,7 (o se encuentra por debajo del límite inferior de la normalidad en personas mayores de 60 años)[3]. Aunque sorprende la utilización de dos criterios diferentes, no es más que un reflejo de la variabilidad que presentan las definiciones operativas de EPOC.

Una breve revisión de su evolución histórica permite comprender la magnitud del problema. En 1987, la ATS establecía como criterio diagnóstico de obstrucción la existencia de un cociente FEV_1/FVC menor de 0,75[4]. En 1995, la ERS consideraba EPOC un cociente FEV_1/capacidad vital lenta (VC) menor del 88% del predicho en varones y menor del 89% del predicho en mujeres[5]. En 1997, la *British Thoracic Society* (BTS) definió la obstrucción como un cociente FEV_1/FVC menor de 0,7 asociado a un FEV_1 inferior al 80% del predicho[6]. Este criterio fue asumido siete años después por la guía *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE)[7]. En 2000, el *National Lung Health Education Program* (NLHEP) de Estados Unidos considera que existe obstrucción cuando tanto el cociente FEV_1/FVC (o el FEV_1/FEV_6) como el FEV_1 son inferiores a su límite inferior de la normalidad (LLN)[8]. En 2004, el consenso sobre EPOC de la ERS/ATS mantiene, como criterio diagnóstico, un FEV_1/FVC postbroncodilatador < 0,7[1], mientras que al año siguiente, el documento de interpretación espirométrica de ambas sociedades considera obstrucción un cociente FEV_1/VC < LLN[9]. Frente a todo ello, en sus distintas actualizaciones hasta la fecha, la GOLD mantiene como criterio diagnóstico de EPOC un FEV_1/FVC post-broncodilatador < 0,7[2].

La falta de concordancia en los criterios diagnósticos va más allá de una mera discrepancia académica, y puede tener trascendencia clínica y epidemiológica. En una muestra poblacional de un estudio realizado en la zona norte de Italia que incluyó a 1.727 sujetos mayores de 25 años, Viegi y cols.[10] describieron que la prevalencia de EPOC entre los sujetos de 25-45 años era del 10,8% cuando se aplicaban los criterios ERS-1995, del 9,9% cuando se empleaba el criterio fijo de 0,7 y del 27% al utilizar el criterio ATS-1987. Estas diferencias resultaban todavía mucho más acusadas en el grupo de mayores de 45 años (12,2, 28,8 y 57%, respectivamente) y se mantenían después de estratificar por hábito tabáquico y presencia o ausencia de síntomas respiratorios[10]. La alta prevalencia originada por el criterio fijo plantea un riesgo de sobrediagnóstico, que fue destacado por Hardie y cols.[11] al comprobar en 71 noruegos mayores de 70 años, nunca fumadores, asintomáticos y sin evidencia de enfermedad respiratoria ni cardiovascular alguna, que un 35% tenían un FEV_1/FVC < 0,7. En los mayores de 80 años, el porcentaje ascendía al 50%[11]. Esta circunstancia fue confirmada por Celli y cols.[12] en una muestra poblacional del *Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NAHNES-III). Comprobaron que, con respecto a otros criterios, el punto de corte fijo de 0,7 determina una mayor prevalencia de EPOC, que resulta un 200% superior a partir de los 50 años[12]. Aun resultando muy destacable esta información, es necesario considerar que los estudios mencionados no utilizan la espirometría post-broncodilatador, por lo que podrían resultar no completamente extrapolables a la definición vigente en la actualidad.

A continuación, se revisan algunos aspectos de la definición operativa de EPOC sobre los que todavía existe discusión en torno a su idoneidad.

¿VALORES PRE- O POST-BRONCODILATADOR?

En las distintas definiciones de EPOC que se han mencionado anteriormente, se destaca el carácter irreversible de la obstrucción al flujo aéreo. Teniendo en cuenta esta circunstancia, se ha considerado que los valores espirométricos post-broncodilatador discriminan mejor asma completamente reversible de EPOC parcialmente reversible, por lo que reducen las posibilidades de mala clasificación.

Sin embargo, la decisión de utilizar la espirometría basal o post-broncodilatador no resulta completamente banal. Johannessen et al[13] analizaron las implicaciones de medir la reversibilidad bronquial sobre el diagnóstico de EPOC en una muestra poblacional de 2.235 sujetos de 26-82 años. Comprobaron que la prevalencia de la EPOC disminuye un 27% al utilizar una espirometría post-broncodilatador en lugar de una espirometría basal. Sin embargo la EPOC, definida a partir de los valores post-broncodilatador, mantiene los mismos factores de riesgo, aumentando la importancia de la edad y el tabaquismo[13].

Por tanto, la utilización de los valores basales pueden originar una notable tasa de falsos positivos. Esto ha sido confirmado por Schermer et al[14], quienes compararon la rentabilidad diagnóstica del cociente FEV_1/FVC pre-broncodilatador frente al post-broncodilatador en 14.056 espirometrías de adultos con obstrucción ventilatoria remitidos por médicos de atención primaria, hallando que alcanzaba un valor predictivo positivo para obstrucción del 74,7%.

Asumida la conveniencia de utilizar los valores espirométricos post-broncodilatador, la siguiente cuestión que se plantea se refiere a los valores de referencia a utilizar. Parece razonable que, en dicho caso, se deberían emplear valores de referencia post-broncodilatador. En esta línea, Johannessen et al[15] proporcionan las primeras ecuaciones de referencia para la espirometría post-broncodilatador que muestran algunos aspectos destacados. La edad disminuye la reversibilidad del FEV_1 y del cociente FEV_1/FVC, pero no afecta a la respuesta de la FVC a los broncodilatadores. Mientras que en un sujeto normal de 25 años, el FEV_1 aumenta un 3,4% y el cociente FEV_1/FVC un 2,8% después de la inhalación de broncodilatadores, en un anciano de 75 años, ambos parámetros sólo se incrementan en un 1,5%[15]. Además, la utilización de ecuaciones de referencia post-broncodilatador podría disminuir la infraestimación de gravedad de la EPOC[15].

En concordancia con los datos anteriores, el estudio PLATINO, que incluyó a 5.183 sujetos mayores de 40 años procedentes de cinco ciudades de Latinoamérica (Sao Paulo, México, Montevideo, Santiago de Chile y Caracas) también mostró que los valores espirométricos post-broncodilatador son un 3% superiores a los valores basales[16].

Además de sus consecuencias sobre la prevalencia de la enfermedad, la utilización de la espirometría post-broncodilatador añade nuevos determinantes a considerar en el diagnóstico, como la clase y dosis del fármaco broncodilatador, el tiempo entre la espirometría basal y el post-broncodilatador, la posibilidad de una técnica de inhalación subóptima o de un insuficiente periodo de lavado para minimizar los efectos residuales de una broncodilatación previa. A su vez, las nuevas recomendaciones de la ATS/ERS aconsejan utilizar 400 mcg de salbutamol en lugar de los 200 mcg que se venían empleando convencionalmente[9]. Pero incluso cabe considerar que, con una pauta de broncodilatación más intensa, que combine agonistas $ß_2$-adrenérgicos y anticolinérgicos de acción prolongada, todavía se obtiene un mayor grado de broncodilatación[17]. De hecho, esta intervención origina una reversibilidad del 53,9% en los 5.756 pacientes con EPOC moderada-muy grave incluidos en el ensayo clínico *Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium* (UPLIFT)[17].

¿CAPACIDAD VITAL LENTA O FORZADA?

Antes de la realización de la maniobra de capacidad vital forzada, se aconseja efectuar

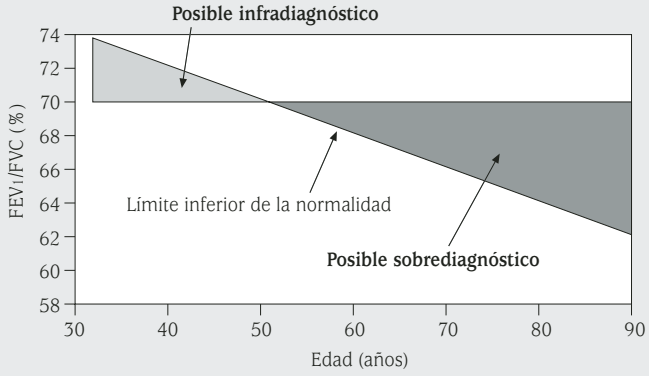


FIGURA 1. Discrepancias diagnósticas entre el criterio fijo de 0,7 y el límite inferior de la normalidad.

una maniobra de capacidad vital inspiratoria, que consiste en una lenta espiración profunda seguida de una inspiración máxima. El volumen de aire inspirado en esta última maniobra desde la situación de volumen residual se denomina capacidad vital inspiratoria lenta (VC) y el emitido en la primera capacidad vital forzada (FVC). Generalmente, la FVC es superior a la VC. Sin embargo, cuando la VC resulta un 10% mayor que la FVC, suele indicar la existencia de atrapamiento aéreo y, cuando la diferencia supera los 1.000 ml, existe evidencia radiológica de atrapamiento aéreo[18]. La VC lenta parece resultar menos variable y más reproducible que la FVC. Además, se especula que podría estar más correlacionada con los cambios en la situación clínica[19].

Por este motivo, la relación FEV_1/FVC no siempre resulta equiparable a la relación FEV_1/VC o índice de Tiffeneau. Algunos autores han sugerido que el cociente FEV_1/VC podría discriminar mejor a los pacientes con EPOC leve[5]. En cualquier caso, en la EPOC leve-moderada se obtienen similares valores de FVC y VC. Mientras que, en la EPOC grave, la FVC resulta considerablemente menor que la VC, por la dependencia negativa del esfuerzo y por el atrapamiento aéreo[20].

Desde una perspectiva clínica, esta discrepancia parece no resultar excesivamente importante. Así, en una muestra poblacional de 749 sujetos mayores de 40 años, Shirtcliffe et al[21] han identificado que la concordancia entre el cociente FEV_1/FVC post-broncodilatador y el FEV_1/VC post-broncodilatador alcanza un coeficiente *kappa* de 0,89 (intervalo de confianza al 95%: 0,83-0,94).

CRITERIO FIJO O LÍMITE INFERIOR DE LA NORMALIDAD

La dependencia de la edad del cociente FEV_1/FVC ha sido ampliamente demostrada, de tal forma que, a medida que un sujeto sano envejece, su cociente disminuye[22]. Este fenómeno plantea un problema cuando se utiliza el criterio fijo de cociente FEV_1/FVC < 0,7 para definir EPOC, puesto que el límite inferior de la normalidad de dicho parámetro puede encontrarse por debajo de 0,7 en ancianos sanos (Fig. 1). De hecho, Swanney et al[23], tras analizar a 40.646 adultos de 17-90 años de bases poblacionales americanas, británicas y alemanas, comprobaron que el límite inferior de la normalidad del cociente FEV_1/FVC desciende por debajo de 0,7 a los 42 años en los hombres y a los 48 en las mujeres.

Ante esta discordancia, se ha recomendado utilizar como criterio diagnóstico un punto de corte fijo diferente según los estratos de edad o, de forma más aceptada, emplear el propio límite inferior de la normalidad (LLN), que ya incorpora una corrección en función de la edad. La determinación del límite inferior de la normalidad se realiza a partir de

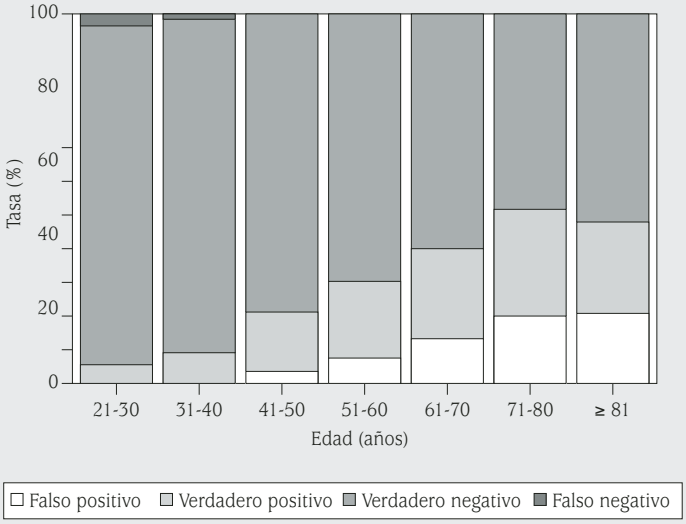


FIGURA 2. Comportamiento de las tasas de errores diagnósticos originados por el criterio fijo en función de la edad. Modificado de Schermer y cols.[14], con permiso.

las ecuaciones de referencia y corresponde al percentil 5 del valor predicho o al valor predicho menos el producto de la desviación estándar de sus residuales por 1,645.

La magnitud de la discordancia entre el criterio fijo y el límite inferior de la normalidad ha sido evaluada por diferentes autores. A modo de ejemplo, baste mencionar el estudio de Roberts et al[24], quienes interpretaron 1.503 espirometrías utilizando el criterio fijo de 0,7 y el LLN calculado a partir de las ecuaciones de referencia de Hankinson, Crapo, Knudson y Morris. La discordancia osciló entre el 6,9%, según las ecuaciones de Crapo, y el 7,5%, cuando se emplearon las ecuaciones de Hankinson. Además de permitir cuantificar el nivel de error, este hallazgo pone en evidencia la importancia de la elección de unas ecuaciones de referencia adaptadas a la población a estudiar. Por otra parte, estos autores identifican como factores predictores de una mayor discordancia entre el criterio fijo y el LLN a la edad (resultando del 16% en los sujetos de más de 74 años) y a la talla elevada[24].

Aunque su repercusión clínica puede resultar más cuestionable, un error diagnóstico de esta magnitud tiene una notable repercusión en la estimación de la prevalencia de la enfermedad. A partir de los valores espirométricos postbroncodilatador de una muestra poblacional de sujetos mayores de 40 años, Shirtcliffe et al[21] obtuvieron una prevalencia de EPOC del 14,2% (11,0-17,0%) según el criterio fijo, y del 9,0% (6,7-11,3%) según el límite inferior de la normalidad. Como cabe esperar, la tasa de falsos positivos que origina el criterio diagnóstico fijo del 0,7 aumenta con la edad. Schermer y cols.[14] la cuantificaron sobre un conjunto de 14.056 espirometrías de adultos mayores de 21 años remitidos por su médico de atención primaria (Fig. 2). Describieron que la tasa de falsos positivos originada por el criterio fijo en relación al LLN pasa del 8,9% (7,7-10,1%) a los 31-40 años, al 33,2% (31,0-35,4%) a los 61-70 años y al 38,7% (35,7-41,7%) entre los 71-80 años, para resultar del 42,7% (37,3-41,7%) en los sujetos de 81 ó más años[14]. En nuestro medio, el estudio EPI-SCAN ha evaluado recientemente la prevalencia de EPOC en una muestra poblacional de 4.274 sujetos de 40-80 años de edad[25]. Las cifras de prevalencia obtenidas variaron del 10,2% (9,2-11,1%) según el criterio fijo 0,7 hasta el 5,6% (4,9-6,4%) según el LLN obtenido de las ecuaciones de la *European Coal and Steel Community* (ECSC), pasando por el 9,7% (8,7-10,6%) al emplear el LLN obteni-

do de las ecuaciones del *National Health and Nutrition Examination Survey* (NAHNES) y el 5,7 % (4,9-6,4 %) al calcularlo según las ecuaciones de referencia de Roca.

Por tanto, parece evidente que el diagnóstico de EPOC basado en el punto de corte fijo de 0,7 para el cociente FEV_1/FVC origina un importante sobrediagnóstico en ancianos. Aunque algunos autores sugieren que hasta un 60 % de los ancianos pueden tener un cociente FEV_1/FVC menor de 0,7 pero superior a su límite inferior de la normalidad[23], la frecuencia parece ser algo menor. A partir de la base de datos del NHANES, que incluye a 6.906 adultos no fumadores y a 3.497 fumadores, afroamericanos, hispanos y caucásicos, de 20-80 años, Hansen et al[26] estimaron que la frecuencia de mala clasificación diagnóstica (falsos positivos) en los ancianos se encontraba en torno al 20 %, resultando más frecuente en hombres. En nuestro ámbito, la frecuencia parece similar. Al analizar la submuestra de pacientes mayores de 65 años reclutados en el estudio EIME ("Encuesta sobre el impacto de la EPOC en la vida diaria de los pacientes")[27], se ha obtenido una tasa de falsos positivos del 15,3-34,5 % según las distintas ecuaciones de referencia utilizadas.

Pero, como se muestra en la figura 1, la utilización del criterio fijo del 0,7 también puede originar cierto grado de infradiagnóstico de EPOC en sujetos jóvenes. Este aspecto ha sido evaluado por Cerveri y cols.[28] en una muestra de 6.249 sujetos de 20-44 años participantes en el *European Community Respiratory Health Survey*, que fueron evaluados inicialmente en 1991-93 y, después, en 1999-2002. Comprobaron que un 5,1 % de los sujetos de esta edad eran identificados como obstructivos por el LLN pero no por el criterio fijo, lo que casi supone el 50 % de todos los enfermos con un patrón obstructivo[26,28]. Además, y a diferencia de lo que sucede con el sobrediagnóstico en ancianos, el infradiagnóstico en jóvenes resulta más frecuente en las mujeres, seguramente por partir de valores de FEV_1/FVC más elevados, debido al crecimiento disanáptico pulmonar, y por mantener una pendiente de caída similar a la de los varones[28].

Sin embargo, no está suficientemente aclarado hasta qué punto contribuye la concurrencia de asma bronquial al infradiagnóstico de obstrucción cuando se emplea el criterio fijo en sujetos jóvenes. De hecho, con respecto al grupo de enfermos obstructivos, los jóvenes infradiagnósticados por el criterio fijo tienen más hiperrespuesta bronquial, unas concentraciones de IgE total y específicas más elevadas y más asma auto-referida, así como un menor porcentaje de consumo de tabaco[28]. En una población integrada parcialmente por asmáticos menores de 52 años, el criterio fijo de 0,7 no identificaba como obstructivos a un 57 % de varones y a un 77 % de mujeres cuyo cociente FEV_1/FVC se encontraba por debajo del LLN[29].

Reconocido el notable impacto epidemiológico de la definición de EPOC basada en el criterio fijo del 0,7 o en el límite inferior de la normalidad, existe menos información sobre las repercusiones pronósticas del criterio diagnóstico empleado. Se ha descrito que el criterio fijo predice mortalidad de sujetos en la edad media de la vida. En una muestra de 15.759 sujetos de 43-63 años, participantes en el estudio *Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC) y seguidos durante 9-11 años, Mannino y cols.[30] comprueban que, con respecto a los sujetos normales, aquellos clasificados como GOLD I ($FEV_1/FVC < 0,7$ pero $FEV_1 > 80\%$ predicho) tienen una *hazard ratio* para mortalidad de 1,6 (1,2-2,1) cuando presentan síntomas. Sin embargo, en caso de permanecer asintomáticos, el grupo GOLD I no presenta una mayor mortalidad que los sujetos control (HR ajustada 1,0 [0,8-1,3])[30]. Estos resultados son concordantes con los hallazgos de Bridevaux et al[31], quienes refieren que los enfermos GOLD I sólo tienen un mayor deterioro anual de la función pulmonar, un mayor uso de recursos sanitarios y una peor calidad de vida relacionada con la salud que los controles sanos cuando presentan sintomatología.

Por otra parte, recientemente se ha referido que el criterio diagnóstico basado en el LLN

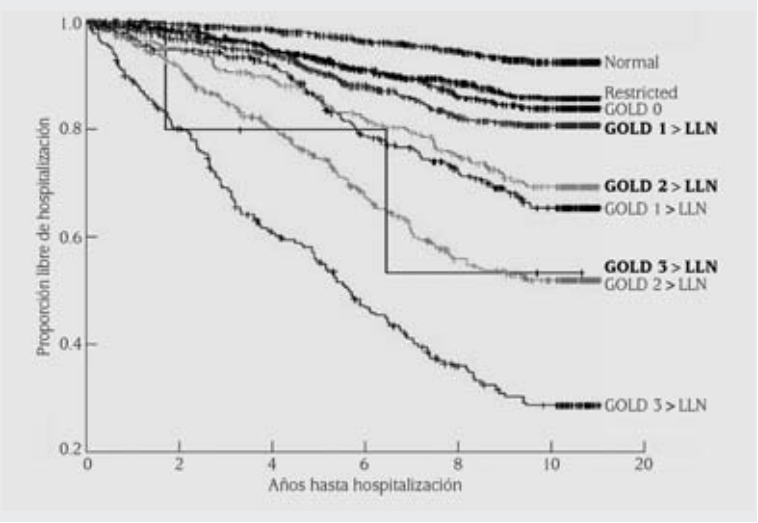


FIGURA 3. Evolución del tiempo libre hasta el primer ingreso en los pacientes mayores de 65 años incluidos en el *Cardiovascular Health Study* en función de la gravedad de su enfermedad (clasificación GOLD) y del límite inferior de la normalidad (LLN). Tomado de Mannino et al.[33], con permiso.

del cociente FEV_1/FVC también tiene capacidad para predecir mortalidad. En un grupo de 3.502 americanos caucásicos de 40-80 años seguidos durante 6-12 años, Vaz Fragoso et al[32] comprueban que los sujetos con un cociente menor del LLN tienen una mayor mortalidad (HR: 1,68 [IC95%: 1,34-2,12]) y desarrollan más frecuentemente síntomas respiratorios (HR: 2,46 [IC95%: 2,01-3,02]) que los sujetos con un cociente superior al LLN. Además, estos resultados no parecen condicionados por la edad, puesto que los grupos de menores y mayores de 65 años muestran un comportamiento similar[32].

Los estudios comparativos de la repercusión pronóstica de ambos criterios son más escasos. Mannino et al[33] monitorizaron durante 11 años la evolución de una cohorte de 4.965 sujetos mayores de 65 años, participantes en el *Cardiovascular Health Study* (Fig. 3). Comprobaron que los ancianos con un cociente FEV_1/FVC < 0,7 pero mayor del LLN tenían más mortalidad (HR ajustada: 1,3 [IC95% 1,1-1,5]) e ingresos hospitalarios relacionados con la EPOC (HR ajustada: 2,6 [IC95%: 2,0-3,3]) que los ancianos asintomáticos con función pulmonar normal.

En jóvenes, los resultados son más contradictorios. Cerveri y cols.[28] describen que los sujetos menores de 44 años que tienen un FEV_1/FVC > 0,7 pero menor del LLN tienen un mayor riesgo de desarrollar EPOC y realizan un mayor consumo de recursos sanitarios (fármacos, visitas a urgencias u hospitalizaciones) por problemas respiratorios que los jóvenes con un FEV_1/FVC > LLN. Sin embargo, en un reciente estudio se ha comprobado que el deterioro anual de la función pulmonar y el número de hospitalizaciones de un grupo de fumadores sintomáticos de 20-44 años sin asma, no difiere según se clasifiquen por el criterio fijo 0,7 o el LLN del FEV_1/FVC[34]. Parece que el criterio fijo tiene más especificidad pronóstica pero menos sensibilidad, por lo que ambos criterios diagnósticos se asocian con similares desenlaces clínicos a largo plazo y ninguno muestra capacidad de predicción en no fumadores o en sujetos asintomáticos[34].

Ante la falta de argumentos más definitivos, la disputa actual entre el criterio fijo y el límite inferior de la normalidad se basa, fundamentalmente, en las opiniones de expertos. A favor del criterio fijo, se destaca su simplicidad y que el sobrediagnóstico que pueda originar compensaría el infradiagnóstico real de la EPOC. Además, se considera que el posible error de sobreestimación producido en ancianos no originará realmente una indicación de

tratamiento. Como en estos pacientes (GOLD I) sólo se recomiendan broncodilatadores de acción corta a demanda, si están asintomáticos no los utilizarán. También se destaca que el criterio fijo puede evitar sesgos y variabilidad en la elección de ecuaciones de referencia y que tiene capacidad pronóstica, puesto que identifica a un subgrupo de ancianos con mayor mortalidad e ingresos hospitalarios[35].

El grupo de opinión que defiende la utilización del límite inferior de la normalidad destaca que es indiscutible que el criterio fijo induce un error diagnóstico, que puede originar sobretratamiento en ancianos e infratratamiento en jóvenes y que no refleja adecuadamente la gravedad de la enfermedad. Además, resaltan que ambos criterios no excluyen obstrucción ya que, si existe un incremento del volumen residual por atrapamiento aéreo, puede disminuir la FVC y, en consecuencia, el cociente FEV_1/FVC estará falsamente elevado, reflejando un patrón restrictivo. Frente a la pretendida complejidad de la determinación del LLN, es evidente que el *software* con el que cuentan actualmente todos los espirómetros permite su cálculo instantáneo y que la necesidad de los valores de referencia se mantiene, en cualquier caso, para la clasificación de gravedad[36,37].

Pese al enconamiento de las posiciones a favor de un criterio diagnóstico u otro, parece necesario disponer de más información sobre su repercusión clínica y pronóstica para establecer una postura definitiva.

EL COCIENTE FEV_1/FEV_6 COMO ALTERNATIVA AL FEV_1/FVC

Desde hace varios años, se ha destacado que la utilización del volumen espiratorio forzado a los seis segundos (FEV_6) como alternativa a la FVC, proporciona diversas ventajas técnicas. Disminuye la variabilidad de la maniobra de espiración forzada, puesto que el FEV_6 se mide en el mismo momento en todos los sujetos y no depende del esfuerzo realizado en la finalización de la maniobra. No precisa, por tanto, un estricto control de aceptabilidad de la finalización de la espiración forzada, siempre y cuando alcance los seis segundos, y resulta mejor tolerada por los pacientes. Además, precisa menores requerimientos de *hardware* de los espirómetros (memoria, capacidad de análisis, etc.), lo que les confiere una mayor portabilidad. Sin embargo, también es necesario destacar que hasta el momento se dispone de pocas ecuaciones de referencia que incluyan el FEV_6 y el cociente FEV_1/FEV_6.

No obstante, este parámetro ha mostrado su capacidad para predecir el declinar de la función pulmonar en adultos fumadores. En un grupo de 2.827 fumadores de 35-60 años reclutados en EE.UU. y Canadá por el *Lung Health Study* que continuaron fumando tras cinco años de seguimiento, el grado de obstrucción evaluado por el cociente FEV_1/FEV_6 resultó ser un predictor independiente del deterioro anual del FEV_1, además de la edad, género, cigarrillos/día, educación e hiperrespuesta bronquial[38]. Amparándose en estos datos y en sus ventajas técnicas, el *National Lung Health Education Program* de la administración norteamericana recomienda el uso del FEV_1/FEV_6 para la detección de EPOC en el ámbito de la Atención Primaria[39].

La mayor portabilidad de los equipos que registran el FEV_6 se ha reforzado por la elevada concordancia alcanzada entre la determinación del FEV_6 en el puesto de trabajo y la FVC[40]. Diversos estudios han evaluado la capacidad diagnóstica del cociente FEV_1/FEV_6 como alternativa al FEV_1/FVC. Sobre un total de 11.676 espirometrías realizadas en un laboratorio de función pulmonar a pacientes de 20 a 80 años, Vandevoorde et al[41] comprueban que el FEV_1/FEV_6 alcanza un 94 % de sensibilidad, un 93 % de especificidad, un valor predictivo positivo del 89,8 % y un valor predictivo negativo del 96,0 % para la identificación de obstrucción, definida por un cociente $FEV_1/FVC < LLN$. Aunque el comportamiento resultó similar en ambos sexos, la elevada prevalencia de obstrucción alcanzada en este estudio (39,5 %) pone de manifiesto que se trata de una muestra seleccionada, por lo que sus resultados pueden no ser extrapolables a la población general.

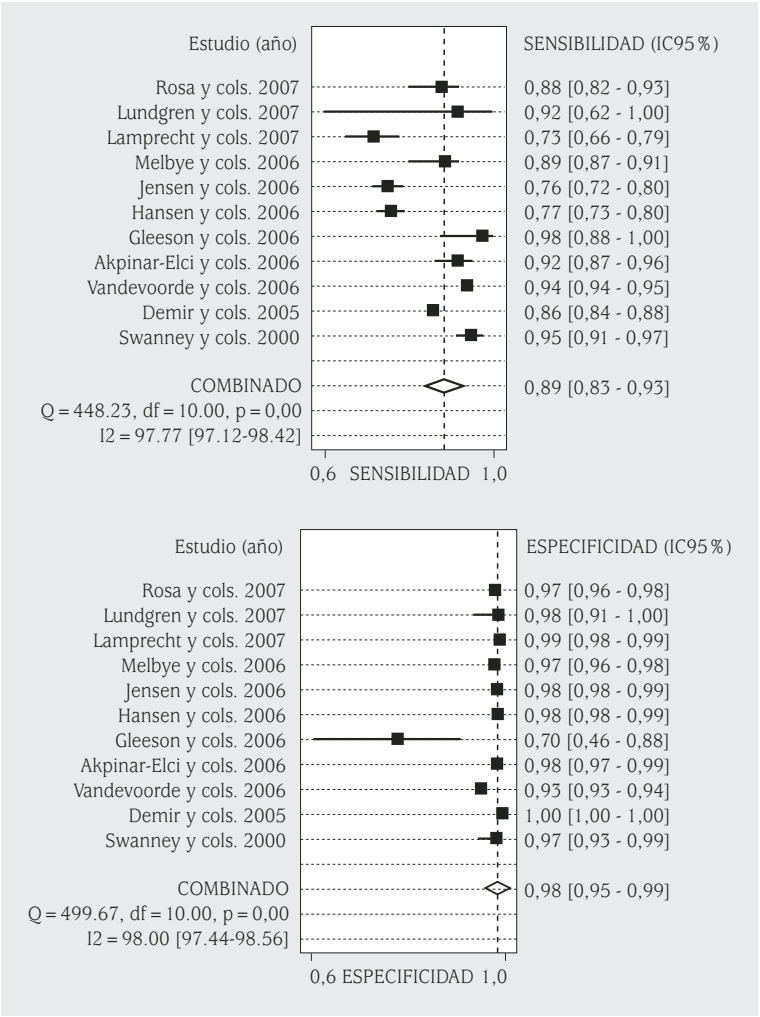


FIGURA 4. Resultados del metaanálisis de valoración del cociente FEV_1/FEV_6 como alternativa al FEV_1/FVC para el diagnóstico de EPOC. Modificado de Jing y cols.[43], con permiso.

Lamprecht y cols.[42] evaluaron su rentabilidad diagnóstica en una muestra poblacional de 1.349 adultos participantes en el estudio *Burden of Obstructive Lung Disease* (BOLD), con una prevalencia de EPOC del 15,8 %. Con respecto al FEV_1/FVC, el cociente FEV_1/FEV_6 alcanzaba una sensibilidad del 72,9 % y una especificidad del 98,8 %. Existían discordancias en la clasificación hasta en un 5,3 % de los sujetos, un 19 % de las cuales correspondían a falsos positivos y un 81 % a falsos negativos inducidos por el FEV_1/FEV_6[42]. Sin embargo, estos autores comprobaron que la rentabilidad diagnóstica del cociente FEV_1/FEV_6 resultaba mucho mayor en la identificación de EPOC moderada-muy grave, alcanzando una sensibilidad del 98 %[42].

Un reciente metaanálisis, proporciona una visión integrada de los estudios que han analizado la rentabilidad diagnóstica de los dos cocientes[43]. A partir de una muestra global de 31.333 participantes (10.171 con obstrucción y 21.162 sin ella), el FEV_1/FEV_6 como alternativa diagnóstica al FEV_1/FVC alcanza una sensibilidad del 89 % (IC95 %: 83-93 %), una especificidad del 98 % (IC95 %: 95-99 %) (Fig. 4), una razón de verosimilitud positiva de 45,46 (IC95 %: 18,26-113,21), una razón de verosimilitud negativa de 0,11 (IC95 %: 0,08-0,17) y

una *odds ratio* diagnóstica de 396,02 (IC95%: 167,32-937,31)[43]. Por tanto, el cociente FEV_1/FEV_6 es una alternativa real y válida al FEV_1/FVC.

En el momento actual, existe la posibilidad de utilizar para el cribaje de la EPOC dispositivos portátiles muy sencillos que miden exclusivamente FEV_1 y FEV_1/FEV_6. A modo de ejemplo, el espirómetro COPD-6 ha sido recientemente validado en nuestro medio, alcanzando con respecto a la espirometría convencional una sensibilidad del 83%, una especificidad del 98%, un valor predictivo positivo del 97% y un valor predictivo negativo del 87%[44].

También en el caso del cociente FEV_1/FEV_6 se reproduce la discusión sobre si utilizar un criterio fijo o el límite inferior de la normalidad. El punto de corte fijo con mayor capacidad para la identificación de obstrucción ha sido establecido en 0,73, alcanzando un coeficiente de concordancia *kappa* de 0,87 con el criterio $FEV_1/FVC < 0,7$[45]. Sin embargo, el cociente FEV_1/FEV_6 también muestra una dependencia de la edad[22], por lo que podría resultar más adecuada su interpretación en función del límite inferior de la normalidad. En este sentido, es conveniente destacar que, dado que la mayoría de los volúmenes pulmonares resultan dependientes de la edad[46], la utilización de puntos de corte fijos para diversos índices, como la relación capacidad inspiratoria/capacidad pulmonar total que es predictora de mortalidad[47], constituye una potencial fuente de error en ancianos.

¿ES NECESARIO AÑADIR UN CRITERIO DE GRAVEDAD ($FEV_1 < 80\%$ O $< LLN$)?

Otro elemento de controversia diagnóstica radica en la caracterización real de la enfermedad. Pese a que el cociente FEV_1/FVC es el parámetro utilizado para definir EPOC, resulta evidente que el verdadero peso real de la enfermedad corresponde a los pacientes con afectación de moderada a muy grave, es decir, aquellos que también tienen un FEV_1 reducido. En definitiva, el impacto de la EPOC leve sobre el desarrollo de síntomas, consumo de recursos, incapacidad o mortalidad y repercusión socio-sanitaria, resulta limitado. Por dicho motivo, se ha propuesto que una definición "clínica" de la EPOC debería considerar sólo a los enfermos que tienen un FEV_1 disminuido.

Un ejemplo de esta corriente se encuentra en una reciente publicación de Vollmer y cols.[48] quienes, en la muestra del estudio *Burden of Obstructive Lung Disease* (BOLD), analizan la variabilidad en el diagnóstico de EPOC entre las 14 áreas participantes a nivel mundial y el incremento relacionado con la edad entre los no fumadores. Si bien la interpretación del cociente FEV_1/FVC en función de su LLN disminuye el incremento relacionado con la edad del diagnóstico de EPOC en no fumadores, la incorporación del criterio $FEV_1 < 80\%$ predicho o $< LLN$, reduce todavía más el aumento relacionado con la edad en no fumadores y atenúa la variabilidad entre centros (Fig. 5). En función de estos datos, se destaca que la incorporación de un criterio de FEV_1 disminuido al diagnóstico de EPOC atenúa la prevalencia en sujetos no fumadores, tiene una mayor consistencia geográfica y refleja más adecuadamente la afectación clínica y la indicación de tratamiento de la enfermedad, proporcionando una información más precisa sobre su repercusión[48].

La definición de la disminución del FEV_1 en función de un porcentaje fijo (80% predicho) o de su límite inferior de la normalidad no parece tan relevante. En el mismo análisis comentado anteriormente del estudio EIME[27], la discordancia entre ambos criterios diagnósticos (falsos positivos por $FEV_1 < 80\%$ pred. frente a $FEV_1 > LLN$) sólo fue del 2,8% según las ecuaciones del NAHNES, del 3,3% según las de Roca y del 0% según nuestras propias ecuaciones de referencia para ancianos.

REQUERIMIENTO DE EXPOSICIÓN ADICIONAL

Los criterios diagnósticos basados exclusivamente en parámetros espirométricos originan una alta prevalencia de la EPOC. En

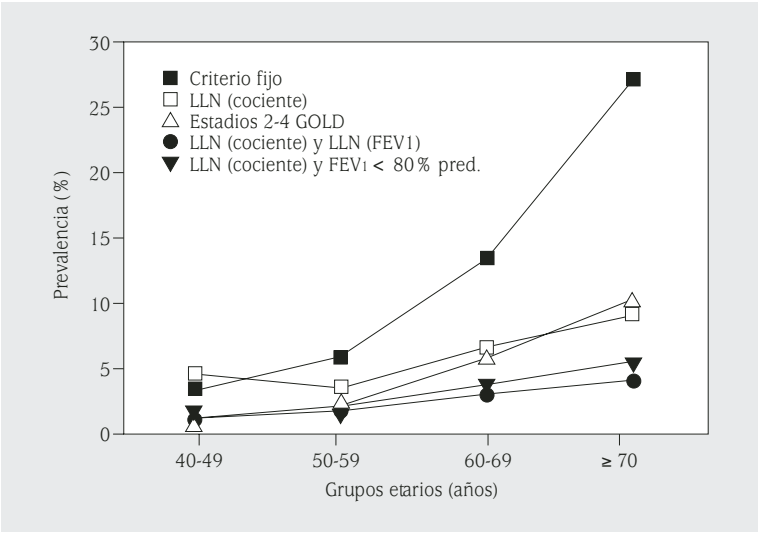


FIGURA 5. Prevalencia de EPOC por grupos etarios, según diversos criterios diagnósticos. Modificado de Vollmer y cols.[48].

diversas series epidemiológicas, se detecta un 25-45 % de pacientes con EPOC que nunca han fumado, especialmente, mujeres[49]. Es obvio que este hallazgo plantea problemas de interpretación clínica y que, al menos parcialmente, la obstrucción fija detectada podría ser debida a asma evolucionada con remodelado de las vías aéreas o incluso a otras causas de obstrucción ventilatoria.

Aunque las definiciones de EPOC vigentes en la actualidad[1-3] consideran la exposición a agentes causales, este aspecto no ha sido incluido en los criterios operativos empleados en la mayoría de los estudios epidemiológicos y clínicos. Por ello, y también desde una perspectiva clínica, parece aconsejable la incorporación de algún elemento relacionado con la necesaria exposición a agentes causales, especialmente al tabaco, aunque también a otros factores, como polvos, humos o gases, biomasa o polución doméstica.

Y ENTRE TANTA CONTROVERSIA, ¿REALMENTE ES NECESARIO HACER UNA ESPIROMETRÍA?

Por supuesto. Éste es un aspecto que resulta absolutamente incuestionable y sobre el que es necesario insistir con rotundidad. En ocasiones, algunas discusiones sobre aspectos concretos de la interpretación funcional, sobre las vías patogénicas de la enfermedad o sobre la evaluación integrada de la EPOC en todas sus facetas, pueden llevar a cuestionar erróneamente la necesidad de realizar una espirometría. Nada más lejos de la realidad. En el momento actual, no es posible diagnosticar a un paciente de EPOC si no se dispone de un registro espirométrico que confirme la existencia de obstrucción.

Como ejemplo, baste mencionar un estudio de Shirtcliffe y cols.[21] en el que, sobre una muestra poblacional de 749 adultos originarios de Nueva Zelanda, evalúan la concordancia entre el diagnóstico de EPOC basado en la sospecha clínica y su confirmación espirométrica. Frente al cociente FEV_1/FVC postbroncodilatador, el diagnóstico realizado exclusivamente en función de los síntomas alcanzó un coeficiente *kappa* de 0,06 (-0,02-0,13) para el criterio < 0,7 y de 0,09 (0.007-0.18) para el criterio < LLN[21]. Por tanto, las características clínicas no permiten, por sí solas, diagnosticar una EPOC.

En este sentido, es necesario destacar que las controversias mencionadas en este capítulo en relación con el diagnóstico de la EPOC

son una mera anécdota ante el enorme problema de su infradiagnóstico. Un reciente estudio que compara la situación de la EPOC en España utilizando datos de 1997 procedentes del estudio IBERPOC[50] y de 2007 del EPISCAN[25], pone de manifiesto que nuestra tasa de infradiagnóstico apenas ha mejorado en este periodo, pasando del 78 al 73 %[51].

En nuestro medio, la implantación de la espirometría para el diagnóstico de la EPOC resulta muy deficiente. Hace unos años, se valoraron los métodos usados por médicos de Atención Primaria y neumólogos para diagnosticar EPOC[52]. Se encontró un diagnóstico fundado en criterios clínicos y radiológicos en un 38,6 % de los pacientes valorados en Atención Primaria y en un 10,2 % de los enfermos asistidos en una consulta de neumología. Se verificó un diagnóstico correcto de EPOC en un 26,5 % de pacientes de atención primaria y en un 84,8 % de pacientes de neumología. La principal justificación de estas diferencias radicaba en la disponibilidad de recursos para realizar espirometrías en los dos niveles asistenciales. Mientras que el 97,8 % de las consultas de neumología disponía de un espirómetro, éste sólo existía en un 49,1 % de las consultas de Atención Primaria. En consonancia con estos datos, sólo se realizaban controles de calidad de las espirometrías en el 22,1 % de los centros de atención primaria analizados y en el 88,6 % de las consultas de neumología[52].

La falta de utilización de la espirometría en el manejo de la EPOC ya había sido planteada en un estudio previo realizado en el área básica de salud de Barcelona, en el que se comprobó que sólo un 36 % de los médicos de familia realizaban o solicitaban un estudio de función pulmonar a los pacientes con sospecha de un trastorno ventilatorio obstructivo[53]. Sin embargo, este problema no afecta sólo al ámbito de la atención primaria. La existencia de hasta un 10,2 % de diagnósticos clínico-radiológicos de EPOC en las consultas de neumología de nuestro entorno[53], parece suficiente motivo para realizar un ejercicio previo de autocrítica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Celli BR, MacNee W, Agustí A, Anzueto A, Berg B et al. Standards for the diagnosis and treatment of patient with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. Eur Respir J. 2004; 23: 932-46.
2. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, et al. Global strategy fo the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. Am J Respir Crit Care Med. 2007; 176: 532-55.
3. Peces-Barba G, Barberà JA, Agustí A, Casanova C, Casas A, Izquierdo JL, Jardim J, López Varela V, Monsó E, Montemayor T, Viejo JL. Guia clinica SEPAR-ALAT de diagnóstico y tratamiento de la EPOC. Arch Bronconeumol. 2008; 44: 271-81.
4. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. Am Rev Respir Dis. 1987; 136: 225-44.
5. Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, Paoletti P, Gibson J, Howard P, et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The European Respiratory Society Task Force. Eur Respir J. 1995; 8: 1398-420.
6. BTS guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 1997; 52: 1-28.
7. National Institute for Clinical Excellence. Clinical Guideline 12. Chronic obstructive pulmonary disease February 2004. Disponible en: www.nice.org.uk/CG012NICEguideline (último acceso: 3 junio de 2010).
8. Ferguson GT, Enright PL, Buist AS, et al. Office spirometry for lung health assessment in adults: A consensus statement from the National Lung Health Education Program. Chest. 2000; 117: 1146-61.
9. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. Eur Respir J. 2005; 26: 948-68.
10. Viegi G, Pedreschi M, Pistelli F, Di Pede F, Baldacci S, Carrozzi L, Giuntini C. Prevalence of airways obstruction in a general population. Chest. 2000; 117: 339S-345S.
11. Hardie JA, Buist AS, Vollmer WM, Ellingsen I, Bakke PS, Mørkve O. Risk of over-diagnosis of COPD in asymptomatic elderly never-smokers. Eur Respir J. 2002; 20: 1117-22.

12. Celli BR, Halbert RJ, Isonaka S, Schau B. Population impact of different definitions of airway obstruction. Eur Respir J. 2003; 22: 268-73.
13. Johannessen A, Omenaas ER, Bakke PS, Gulsvik A. Implications of reversibility testing on prevalence and risk factors for chronic obstructive pulmonary disease: a community study. Thorax. 2005; 60: 842-7.
14. Schermer TRJ, Smeele IJM, Thoonen BPA, Lucas AEM, Grootens JG, van Boxem TJ, et al. Current clinical guideline definitions of airflow obstruction and COPD overdiagnosis in primary care. Eur Respir J. 2008; 32: 945-52.
15. Johannessen A, Lehmann S, Omenaas ER, Eide GE, Bakke PS, Gulsvik A. Post-bronchodilator spirometry reference values in adults and implications for disease management. Am J Respir Crit Care Med. 2006; 173: 1316-25.
16. Pérez-Padilla R, Torre Bouscoulet L, Vázquez-García JC, Muiño A, Márquez M, López MV, et al.; grupo PLATINO. Valores de referencia para la espirometría después de la inhalación de 200 microg de salbutamol. Arch Bronconeumol. 2007; 43: 530-4.
17. Tashkin DP, Celli B, Decramer M, Liu D, Burkhart D, Cassino C, Kesten S. Bronchodilator responsiveness in patients with COPD. Eur Respir J. 2008; 31: 742-50.
18. Sanchís Aldás J, Casan Clarà P, Castillo Gómez J, González Mangado N, Palenciano Ballesteros L, Roca Torrent J. Espirometría forzada. En: Caminero Luna JA, Fernández Fau L, eds. Recomendaciones SEPAR. Barcelona: Doyma; 1998. p. 1-18.
19. O'Donnell DE, Lam M, Webb KA. Spirometric correlates of improvement in exercise performance after anticholinergic therapy in COPD. Am J Repir Crit Care Med. 1999; 160: 542-9.
20. O'Donnell DE. Assessment of bronchodilator efficacy in symptomatic COPD. Is spirometry useful? Chest. 2000; 117: 42S-47S.
21. Shirtcliffe P, Weatherall M, Marsh S, Travers J, Hansell A, McNaughton A, et al. COPD prevalence in a random population survey: a matter of definition. Eur Respir J. 2007; 30: 232-9.
22. García-Río F, Pino JM, Dorgham A, Alonso A, Villamor J. Spirometric reference equations for caucasian european women and men aged 65 to 86 years. Eur Respir J. 2004; 24: 397-405.
23. Swanney MP, Ruppel G, Enright PL, Pedersen OF, Crapo RO, Miller MR, et al. Using the lower limit of normal for the FEV1/FVC ratio reduces the misclassification of airway obstruction. Thorax. 2008; 63: 1046-51.
24. Roberts SD, Farber MO, Knox KS, Phillips GS, Bhatt NY, Mastronarde JG, Wood KL. FEV1/FVC ration of 70% misclassifies patients with obstruction at the extremes of age. Chest. 2006; 130: 200-6.
25. Miravitlles M, Soriano JB, García-Río F, Muñoz L, Durán-Taulería E, Sánchez G, et al. Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. Thorax. 2009; 64: 863-8.
26. Hansen JE, Sun XG, Wasserman K. Spirometric criteria for airway obstruction. Chest. 2007; 131: 349-55.
27. Alvarez-Gutiérrez FJ, Miravitlles M, Calle M, Gobartt E, López F, Martín A, Grupo de Estudio EIME. Impacto de la EPOC en la vida diaria de los pacientes. Resultados del estudio multicentrico EIME. Arch Bronconeumol. 2007; 43: 64-72.
28. Cerveri I, Corsico AG, Accordini S,Niniano R, Ansaldo E, Antó JM, et al. Underestimation of airflow obstruction among young adults using FEV1/FVC,70% as a fixed cut-off: a longitudinal evaluation of clinical and functional outcomes. Thorax. 2008; 63: 1040-5.
29. Cerveri I, Corsico AG, Accordini S, et al. What defines airflow obstruction in asthma? Eur Respir J. 2009; 34: 568-73.
30. Mannino DM, Doherty DE, Buist AS. Global initiative on obstructive lung disease (GOLD) classification of lung disease and mortality: findings from the atherosclerosis risk in Communities (ARIC) study. Respir Med. 2006; 100: 115-22.
31. Bridevaux PO, Gerbase MW, Probst-Hensch NM, Schindler C, Gaspoz JM, Rochat T. Long-term decline in lung function, utilisation of care and quality of life in modified GOLD stage 1 COPD. Thorax. 2008; 63: 768-74.
32. Vaz Fragoso CA, Concato J, McAvay G, Van Ness PH, Rochester CL, Yaggi HK, Gill TM. The ratio of FEV1 to FVC as a basic for establishing chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2010; 181: 446-51.
33. Mannino DM, Buist AS, Vollmer WM. Chronic obstructive pulmonary disease in the older adult: what defines abnormal lung function? Thorax. 2007; 62: 237-41.
34. de Marco R, Accordini S, Antò JM, Gislason T, Heinrich J, Janson Ch, et al. Long-term outco-

mes in mild/moderate COPD in the European Community Respiratory Health Survey. Am J Respir Crit Care Med. 2009; 180: 956-63.

35. Mannino DM. Defining chronic obstructive pulmonary disease … and the elephant in the room. Eur Respir J. 2007; 30: 189-90.
36. Pellegrino R, Brusasco V, Viegi G, Crapo RO, Burgos F, Casaburie R, et al. Definition of COPD: based on evidence or opinion? Eur Respir J. 2008; 31: 681-2.
37. Miller MR, Pedersen OF, Pellegrino R, Brusasco V. Debating the definition of airflow obstruction: time to move on?. Eur Respir J. 2009; 34: 527-8.
38. Enright PL, Connett JE, Bailey WC. The FEV1/FEV6 predicts lung function decline in adult smokers. Respir Med 2002; 96: 444-9.
39. Ferguson GT, Enright PL, Buist AS, Higgins MW. Office spirometry for lung health assessment in adults: a consensus statement from the National Lung Health Education Program. Chest. 2000; 117: 1146-61.
40. Akpinar-Elci M, Fedan KB, Enright PL. FEV6 as a surrogate for FVC in detecting airways obstruction and restriction in the workplace. Eur Respir J. 2006; 27: 374-7.
41. Vandevoorde J, Verbanck S, Schuermans D, Kartounian J, Vincken W. FEV1/FEV6 and FEV6 as an alternative for FEV1/FVC and FVC in the spirometric detection of airway obstruction and restriction. Chest. 2005; 127: 1560-4.
42. Lamprecht B, Schirnhofer L, Tiefenbacher F, Kaiser B, Buist SA, Studnicka M, Enright P. Six-second spirometry for detection of airway obstruction. A population-based study in Austria. Am J Respir Crit Care Med. 2007; 176: 460-4.
43. Jing JY, Huang TC, Cui W, Xu F, Shen HH. Should FEV1/FEV6 replace FEV1/FVC ratio to detect airway obstruction?. Chest. 2009; 135: 991-8.
44. Represas Represas C, Botana Rial M, Leiro Fernández V, González Silva AI, del Campo Pérez V, Fernández-Villar A. Validación del dispositivo portátil COPD-6 para la detección de patologías obstructivas de la vía aérea. Arch Bronconeumol 2010; 46: 426-32.
45. Vandevoorde J, Verbanck S, Schuermans D, Kartounian J, Vincken W. Obstructive and restrictive spirometric patterns: fixed cut-offs for FEV1/FEV6 and FEV6. Eur Respir J. 2006; 27: 378-83.
46. García-Río F, Dorgham A, Pino JM, Villasante C, García-Quero C, Álvarez-Sala R. Lung volume reference values for women and men aged 65 to 85. Am J Respir Crit Care Med. 2009; 180: 1083-91.
47. Álvarez-Gutiérrez FJ, Miravitlles M, Calle M, Gobartt E, López F, Martín A, Grupo de Estudio EIME. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on activities of daily living: results of the EIME multicenter study. Arch Bronconeumol. 2007; 43: 64-72.
48. Vollmer WM, Gíslason T, Burney P, Enright PL, Gulsvik A, Kocabase A, Buist AS. Comparison of spirometry criteria for the diagnosis of COPD: results from the BOLD study. Eur Respir J. 2009; 34: 588-97.
49. Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. Lancet. 2009; 374: 733-43.
50. Sobradillo-Peña V, Miravitlles M, Gabriel R, Jimenez-Ruiz CA, Villasante C, Masa JF, et al. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. Chest. 2000; 118: 981-9.
51. Soriano JB, Ancochea J, Miravitlles M, García-Río F, Duran E, Muñoz L, et al. Recent trends in COPD prevalence in Spain: a repeated cross-sectional survey 1997-2007. Eur Respir J. 2009 (en prensa).
52. De Miguel Díez J, Izquierdo Alonso JL, Molina París J, Rodríguez González-Moro JM, De Lucas Ramos P, Gaspar Alonso-Vega G. Fiabilidad del diagnóstico de EPOC en atención primaria y neumología en España. Factores predictivos. Arch Bronconeumol. 2003; 39: 203-8.
53. Naberán C. Encuesta de la actitud terapéutica y de control de los médicos generales de las ABS de Barcelona, respecto a enfermedades obstructivas respiratorias. Aten Primaria. 1994; 13: 112-6.

LA HETEROGENEIDAD DE LA EPOC. GENOTIPO Y FENOTIPOS

José Luis Izquierdo Alonso

ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA

La reciente normativa SEPAR-ALAT define la EPOC por la presencia de obstrucción crónica y poco reversible al flujo aéreo (disminución del volumen espiratorio forzado en el primer segundo [FEV_1] y de la relación FEV_1/capacidad vital forzada [FVC]) causada, principalmente, por una reacción inflamatoria frente al humo del tabaco[1].

Esta definición, que no varía sustancialmente de la propuesta por GOLD[2] o por la ATS-ERS[3], plantea problemas operativos que limitan su utilidad en la práctica clínica y que justifican, en parte, el escaso seguimiento que tienen las guías clínicas, tanto en España[4] como en otros países de nuestro entorno[5].

La principal crítica que suscitan estas guías es que ponderan en exceso los valores de la espirometría forzada en el diagnóstico y valoración de la gravedad de la EPOC, lo que impide evaluar adecuadamente las "múltiples caras de la enfermedad". Lo habitual en la clínica es encontrar a pacientes que, con la misma historia de tabaquismo y con valores similares de FEV_1, pueden ser valorados de forma totalmente diferente después de ver una TAC, de analizar su historia de exacerbaciones, su grado de disnea o sus enfermedades asociadas. Por este motivo, el principal reto en el manejo de la EPOC va a ser la identificación de diferentes fenotipos de la enfermedad, que nos permitan avanzar en la valoración clínica, en el manejo terapéutico y en un mejor conocimiento de las vías patogénicas, lo cual se traducirá, sin duda, en tratamientos más personalizados[6].

Este aspecto de la EPOC, que parece novedoso, supone volver la vista atrás. De hecho, hace medio siglo, un grupo de médicos británicos precisó una serie de procesos asociados con obstrucción crónica al flujo aéreo (OCFA). En conjunto, se concluyó que la OCFA que define la EPOC puede estar producida por enfisema y por lesiones en las vías aéreas, especialmente en las más distales. Posteriormente, el grupo de Montreal sugirió la hipótesis de que el enfisema pulmonar que se puede observar en fumadores puede adoptar dos patrones destructivos (fundamentalmente, panacinar –EP– y centroacinar –EC–), con un comportamiento mecánico diferente; uno (EP), con características en la curva presión-volumen similares a las que puede observarse en el enfisema por déficit de alfa-1 antitripsina, con distensibilidad elevada y elasticidad reducida, y otro (EC) con distensibilidad normal o reducida para similares valores de elasticidad. Además, los hallazgos patológicos en las vías aéreas son diferentes en ambos procesos, ya que las pequeñas vías aéreas de los pulmones con lesiones enfisematosas centroacinares presentan más cambios patológicos. El hallazgo más importante de estos estudios es que, en el EC, la limitación al flujo aéreo depende de las anomalías en las pequeñas vías aéreas, lo que justifica la existencia de respuestas terapéuticas favorables con broncodilatadores e incluso con corticoides en pacientes con enfisema pulmonar. Por el contrario, la pérdida de elasticidad pulmonar es el principal responsable de la OCFA en el enfisema panacinar. Cuando ambos procesos coexisten en un mismo paciente, lo que ocurre en al

menos el 50 % de los casos, este patrón se mantiene predominando un mecanismo u otro en función de la lesión predominante[7,8]. Esta información nos ayuda a interpretar la pobre correlación que existe entre los hallazgos de la TAC y el FEV_1.

En la práctica, desde el punto de vista morfológico, en los pulmones de pacientes con EPOC, podemos ver al menos tres procesos (lesiones en vías aéreas, EC y EP) con diferencias tan llamativas que resulta muy difícil creer que tengan una base patogénica común. Y si la patogenia es diferente, es difícil que el tratamiento sea igual de eficaz en todos los casos, especialmente cuando, como ocurre en la actualidad, se intentan evaluar fármacos que actúan sobre dianas más selectivas. Cuando utilizamos fármacos menos selectivos, como corticoides o broncodilatadores, estas diferencias no serán tan llamativas pero, aún así, pueden tener relevancia clínica[9].

La heterogenicidad en el sustrato patológico también se observa en la clínica. Cualquier médico que haya tratado a pacientes con EPOC es capaz de establecer diferentes fenotipos clínicos en los que puede predominar, entre otros, la hiperrreactividad bronquial, la hipersecreción-infección, la disnea o la limitación al esfuerzo

Aunque un mejor abordaje fenotípico de la EPOC, sin duda aumenta su complejidad, esta información nos indica que no está justificado seguir asumiendo como bueno un diagnóstico y clasificación basados exclusivamente en criterios espirométricos. Para avanzar en el conocimiento de la EPOC, será necesario un abordaje en varios frentes (imagen, marcadores biológicos, variables clínicas, etc.). El estudio ECLIPSE es un primer esfuerzo serio en ese sentido[10].

Mientras esperamos nueva información y poniendo en perspectiva nuestro conocimiento actual de la EPOC, podríamos decir que la exposición continuada al humo del tabaco o tóxicos ambientales desencadena una respuesta inflamatoria y estrés oxidativo cuyo resultado va a ser la aparición de un daño que, en el caso del enfisema, finaliza en destrucción, seguido de una reparación anómala y que, en las vías aéreas, produce remodelado. Para explicar la presencia de lesiones diferentes tras la exposición a un mismo agente, como es el humo del tabaco, se han propuesto múltiples teorías (holandesa-hiperreactividad, británica-infección, sueca-genética, americana-reparación anómala). Posiblemente todas lleven algo de razón, y parece lógico pensar que existen diferentes pacientes con EPOC en los que la importancia de cada una de ellas será mayor o menor en función de su fenotipo.

Desde el punto de vista exclusivamente clínico, es posible identificar fenotipos, características clínicas singulares, las cuales podrían tener su base en sustratos patogénicos deferentes.

Algunos estudios abordan el estudio de los fenotipos de la EPOC desde otra perspectiva. Suele ser habitual intentar identificar todos los rasgos fenotípicos posibles y, posteriormente, analizarlos desde un punto de vista estadístico, como análisis factoriales o estudios de *clusters*. Sin embargo, en estos casos, muchos de los rasgos fenotípicos, 26 en una revisión reciente[17], carecen de sentido clínico; en otros casos, su relevancia no está establecida y, frecuentemente, reflejan cambios asociados a diferentes estadios de la enfermedad más que a diferentes entidades. Por el contrario, la ventaja de utilizar fenotipos predefinidos de EPOC es que son sencillos de aplicar en la clínica, su base teórica es sólida, y representan grupos de pacientes con características diferenciadas, independientemente del estadio funcional. Sobre esta base, la demostración de que manejar a los pacientes en base a fenotipos clínicos aporta ventajas al manejo de la EPOC, podría permitir una fácil implementación en la clínica y en los ensayos clínicos (Fig. 1).

FENOTIPOS QUE PUEDEN IDENTIFICARSE CLÍNICAMENTE

Fenotipo 1 (predominio enfisema)

Hace más de cuatro décadas, Burrows[11] definió el fenotipo enfisematoso para dife-

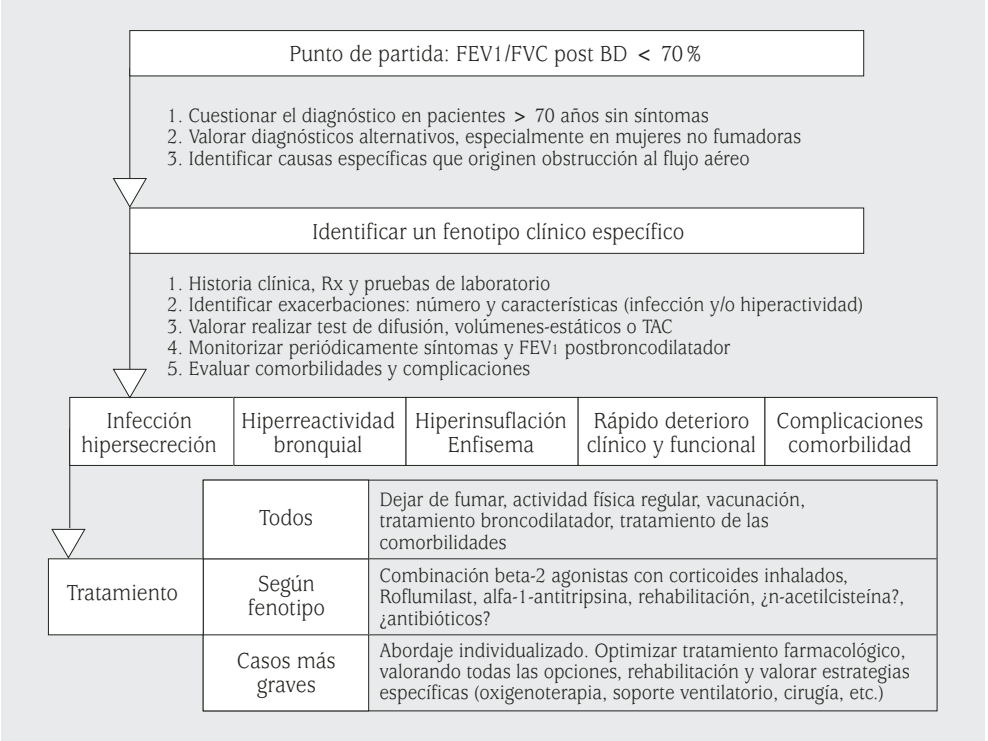


FIGURA 1. Abordaje clínico y tratamiento de la EPOC. Además de confirmar la presencia de obstrucción crónica al flujo aéreo, es preciso identificar los diferentes fenotipos clínicos con los que puede presentarse la enfermedad. Además de mejorar nuestro conocimiento de la historia natural de la EPOC, este enfoque permite implementar estrategias terapéuticas mas adaptadas a las necesidades de cada paciente.

renciarlo del fenotípico bronquítico. La presencia de enfisema pulmonar es un hallazgo característico de la EPOC, aunque la diferenciación en la clínica entre centroacinar y panacinar no siempre es posible, al igual que puede ser difícil desligar los cambios destructivos parenquimatosos de los cambios patológicos en las vías aéreas. Sin embargo, cuando las lesiones enfisematosas son relevantes, el paciente suele tener características diferenciadas que se traducen en los parámetros clínicos, en la exploración funcional o en las técnicas de imagen. Desde la descripción inicial de este fenotipo clínico de EPOC, diversos estudios observacionales han confirmado que existe un grupo de pacientes con características peculiares como son la presencia de enfisema en las técnicas de imagen y un descenso en el test de difusión; habitualmente son pacientes con menor IMC, mayor disnea, auscultación con menos ruidos y mayor atrapamiento aéreo.[12-17].

Fenotipo 2 (predominio bronquítico)

La bronquitis crónica se define por la presencia de tos y expectoración que, frecuentemente, se ha considerado como acompañante, pero independientemente de la EPOC. Sin embargo, existen datos que permiten identificar otro subgrupo de EPOC en el que predominia la hipersecreción, frecuentemente acompañada de infecciones de repetición y/o colonización bacteriana. Este subgrupo presenta características diferenciadas del enfisema, no sólo en las técnicas de imagen o en el estudio funcional, sino también en sus carac-

terísticas clínicas[12]. Frecuentemente, este subgrupo de pacientes, en los que predominan las manifestaciones sintomáticas de bronquitis crónica con un aumento de la tos productiva, tienen características diferenciadas en marcadores locales y sistémicos o en los hallazgos celulares de biopsias bronquiales y esputo[18,19].

No es infrecuente que estos pacientes presenten exacerbaciones de la enfermedad asociadas a datos de infección bacteriana[20].

Fenotipo 3 (bronquitis asmática)

Casi todos los ensayos clínicos que han analizado la utilidad de los broncodilatadores, de los corticoides inhalados o de otros fármacos han excluido *artificialmente* una parte importante de pacientes con EPOC. Herland y cols.[21] han estimado que, por diversos motivos, de una población general de pacientes con EPOC, sólo se acaba incluyendo un 17 % que, además, tiene unas características bien diferenciadas del resto de la población. ¿Qué sucede cuando intentamos extrapolar los resultados al 83 % restante? Lo habitual es que el médico acabe estableciendo su propio criterio y trate, en función de los síntomas, la calidad de vida y las exacerbaciones[22].

Una de los principales motivos de exclusión de pacientes con EPOC en estudios y en ensayos clínicos con fármacos, ha sido la presencia de una respuesta broncodilatadora positiva o la presencia de ciertas características clínicas que, tradicionalmente, se asocian al asma.

A pesar de las grandes diferencias entre asma y EPOC, varios factores siguen llamando la atención en cuanto a la relación entre estas dos enfermedades: a) más del 50 % de los pacientes con EPOC presentan una respuesta funcional significativa; b) se ha descrito que, cuando los individuos con EPOC presentan hiperreactividad a la metacolina, se produce un rápido declinar en el FEV_1; c) el incremento de células inflamatorias y citoquinas típicas de la enfermedad alérgica en la vía aérea en los pacientes con EPOC, se asocia a mayor severidad de la enfermedad; d) en los modelos experimentales de asma con ratas transgénicas pueden observarse características de EPOC, como la neutrofília y el enfisema.

Estas manifestaciones sugieren que la patogenia del asma y la EPOC tienen puntos en común, al menos en algunos fenotipos específicos de EPOC. De hecho, algunos estudios iniciales señalaron que la bronquitis asmática podría ser un fenotipo particular de la obstrucción crónica al flujo aéreo, cuyo pronóstico más favorable podría relacionarse con una mayor concentración de eosinófilos en las secreciones y la mucosa bronquiales. Estudios más recientes han mostrado que la reversibilidad de la obstrucción al flujo aéreo constituye un predictor independiente de mejor supervivencia y de un descenso más lento del FEV_1 en la EPOC[17,23-29].

ASPECTOS QUE PUEDEN MODIFICAR LA EXPRESIÓN CLÍNICA DE LOS DIFERENTES FENOTIPOS

EPOC y comorbilidades

La EPOC es una enfermedad que se asocia a manifestaciones extrapulmonares, con efectos en múltiples órganos pero, de forma especial, sobre el sistema cardiovascular. Aunque este aumento de complicaciones cardiovasculares en pacientes con EPOC es un hallazgo consistente, actualmente existen múltiples interrogantes sobre si sólo es una asociación o existe una relación de causalidad[30]. En un reciente estudio realizado en nuestro medio, hemos encontrado que los pacientes con EPOC presentan una prevalencia de factores de riesgo cardiovascular mayor que la reseñada en población general para estratos similares de edad[31]. También se observó una elevada prevalencia de enfermedad cardiovascular, mientras que la cerebrovascular no difirió de la descrita en población general. Sin embargo, aunque la edad y los factores clásicos del riesgo cardiovascular se relacionaron con un incremento de la morbilidad cardiovascular, no observamos una relación con la gravedad de la limitación al flujo aéreo. También, recientemente, se han publicado resultados similares

en el ámbito anglosajón, en los cuales el efecto del FEV_1 cayó drásticamente tras ajustar por otras variables[32]. Estos resultados nos indican que, efectivamente, hay una relación entre EPOC y enfermedad cardiovascular pero que, en gran parte, puede explicarse por la mayor prevalencia de factores de riesgo clásicos (tabaquismo, edad avanzada, escasa actividad física, sobrepeso, hipertensión arterial o diabetes).

Sin embargo, aunque éste sea un tema de investigación, lo que sí es evidente es que la asociación de otras enfermedades en pacientes con EPOC condiciona que las manifestaciones clínicas puedan estar moduladas por estos procesos, incluso en las formas menos graves.

En el estudio SUPPORT, el 39 % de los pacientes con EPOC tenían ≥ 3 comorbilidades, incluyendo trastornos cardiacos en el 30 %. Estas enfermedades asociadas tenían un gran impacto en la supervivencia y en las actividades de la vida diaria[33-35].

En otro estudio reciente, los investigadores del *Lung Health Study* objetivaron que el cáncer de pulmón y las complicaciones cardiovasculares fueron responsables de casi las dos terceras partes de todas las muertes durante el periodo de seguimiento[36]. Adicionalmente, otros estudios han mostrado que el estado de salud es un buen predictor de mortalidad independientemente de la edad, el FEV_1 y el IMC. De hecho, el cuestionario SGRQ es más consistente que el CRC para predecir la mortalidad. Una posible razón para estos hallazgos es que el estado de salud, medido con el cuestionario SGRQ, captura las enfermedades asociadas, entre ellas las cardiovasculares.

Una forma de evaluar el impacto de las comorbilidades es con el índice de Chalson. En un estudio de pacientes hospitalizados por exacerbación de la EPOC, las enfermedades asociadas, valoradas por el índice de Chalson, se asociaron con peor supervivencia. El fallo cardiaco fue el trastorno más frecuente entre los que fallecieron. (OR = 2,3; 95 % CI: 1,39, 2,83; $p < 0,001$; análisis bivariado). En el análisis multivariante, ajustando para múltiples factores, incluyendo el FEV_1, los pacientes con un índice de Charlson de ≥ 3 (equivalente a dos enfermedades crónicas o una grave además de la EPOC) tuvieron más del doble de mortalidad que los pacientes con menor comorbilidad (OR = 2,2; 95 % CI: 1,26, 3,84; $p = 0,005$)[37-39].

Un aspecto importante en la valoración de la EPOC, no sólo es conocer el impacto de las comorbilidades en la modulación de las manifestaciones clínicas de la EPOC, sino conocer si éstas se asocian de forma especial con algún fenotipo concreto de EPOC.

Actualmente es necesario conocer la prevalencia de estas comorbilidades en cada fenotipo de EPOC y su repercusión en las manifestaciones clínicas de los pacientes.

EPOC y exacerbaciones

Los pacientes con EPOC tienen como media dos exacerbaciones al año (la mayor parte presentan entre 1 y 4 exacerbaciones anuales). La frecuencia de exacerbaciones afecta de forma notable a la calidad de vida relacionada con la salud y este efecto es independiente de la gravedad de la enfermedad. Además, las exacerbaciones de la EPOC (EA-EPOC) empeoran el pronóstico de los pacientes, deterioran su función pulmonar y ocasionan incrementos exponenciales en los costes sanitarios[40-44].

La definición clásica de EA-EPOC, recogida por la normativa para el manejo de la EPOC de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), establece que se trata de un cambio en la situación basal del paciente que cursa con aumento de la disnea, aumento de la expectoración, expectoración purulenta, o cualquier combinación de estos síntomas. Esta definición resulta válida cuando nos referimos a exacerbaciones de etiología infecciosa, pero puede no ser tan adecuada para las agudizaciones, en su conjunto. Sin embargo, ésta ha sido la definición de exacerbación utilizada habitualmente en el diseño de ensayos clínicos. Un aspecto sorpren-

dente de los ensayos clínicos realizados en la EPOC es que la mayoría han objetivado una reducción en las exacerbaciones, con magnitudes similares a pesar de que, en ocasiones, se evalúan tratamientos que actúan sobre dianas terapéuticas muy diferentes. Posiblemente, estos resultados estén condicionados porque la definición de exacerbación no ha sido uniforme utilizándose, en ocasiones, criterios que no siempre son los más importantes para el paciente. Un mensaje relevante del estudio INSPIRE[45] es que, aunque los números finales no difieran significativamente, no todas las exacerbaciones deben valorase de la misma manera, ya que el tratamiento puede influir positivamente en el paciente, actuando sobre distintos objetivos, abriendo la puerta a tratamientos diferentes según el fentotipo.

Varios estudios han demostrado una asociación entre las exacerbaciones, especialmente las que cursan con hospitalizaciones y un aumento de la mortalidad. Recientemente, Soler y cols.[46] han demostrado una asociación entre las exacerbaciones y la mortalidad de los pacientes con EPOC. Como ocurría en estudios previos, esta relación se observó especialmente cuando las exacerbaciones eran graves. Este aspecto es relevante ya que no todas las exacerbaciones afectan en la misma medida a la mortalidad.

Para mejorar nuestro manejo de la EPOC, es necesario ampliar nuestro conocimiento sobre la prevalencia y características de las exacerbaciones en cada fenotipo de EPOC y su repercusión en las manifestaciones clínicas de los pacientes.

Factores genéticos en la heterogeneidad de la EPOC

En la práctica clínica, la dosis acumulativa de tabaco sólo ha podido explicar una pequeña proporción de los cambios que se producen en los pacientes con EPOC. Además, el número de fumadores que desarrolla la enfermedad es relativamente pequeño aunque, a medida que aumenta la esperanza de vida, se observa una mayor incidencia. Estos datos indican la existencia de ciertos factores que protegen o favorecen el desarrollo de la enfermedad cuando el sujeto se expone al humo del tabaco. También existe una pequeña proporción de sujetos que desarrollan obstrucción crónica al flujo aéreo y que nunca han sido fumadores. Sobre esta base, algunos autores han propuesto que diversos factores de tipo constitucional o genético podrían intervenir en la aparición o en el deterioro de la EPOC. Sin embargo, en el momento actual, su relevancia clínica no está bien establecida.

Actualmente, existen datos que apoyan la hipótesis de que la función pulmonar está influenciada por factores hereditarios[48]. En la EPOC, existe cierta agregación familiar, lo que indica que la herencia puede ser un factor de riesgo. Sin embargo, aunque se ha progresado en la identificación de los genes más relevantes, aún no se conoce de qué forma pueden contribuir en la expresión de la enfermedad. Algunos estudios sugieren que existe una asociación entre EPOC y los polimorfismos alfa 1 antitripsina, factor de necrosis tumoral alfa y proteína B del surfactante. Sin embargo, hasta la fecha, el único factor conocido de base genética que favorece el desarrollo de EPOC ha sido la deficiencia de alfa-1 antitripsina.

Recientemente, el estudio del genoma ha permitido identificar regiones de varios cromosomas que podrían relacionarse con algunos fenotipos de obstrucción al flujo aéreo y de bronquitis crónica. Sin embargo, mientras la definición de EPOC se base en un simple criterio espirométrico (a pesar de su gran heterogeneidad) será hacer difícil establecer una asociación entre la EPOC y factores genéticos, ya que éstos podrían variar notablemente en base a las lesiones del parénquima pulmonar o de las vías aéreas que predominen en cada paciente[49]. El carácter multifactorial de los diferentes procesos subyacentes que pueden observarse en la EPOC y la interrelación con el ambiente, especialmente con el grado de exposición al humo del tabaco, ha sido la principal causa de que los resultados, hasta la fecha, hayan sido desalentadores.

La descripción de que incluso la distribución de las lesiones enfisematosas en los lóbulos superiores o inferiores está condicionada por genes diferentes (hay que recordar que el EC y el EP tienen patrones de presentación diferentes) apoya el concepto de que sólo será posible avanzar en el conocimiento de las bases genéticas de la EPOC cuando identifiquemos mejor los procesos que conducen a este proceso y hagamos un análisis individualizado de los mismos[50].

BIBLIOGRAFÍA

1. Peces-Barba G, Barberà JA, Agustí A, Casanova C, Casas A, Izquierdo JL, Guía clínica SEPAR-ALAT de diagnóstico y tratamiento de la EPOC. Arch Bronconeumol. 2008; 44: 271-81.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD. www.goldcopd.com.
3. 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.
4. Izquierdo JL, Rodríguez JM, de Lucas P, Martín Centeno A, Gobartt E. ¿Ha cambiado el manejo de la EP0C en España? Resultados de un estudio multicéntrico comunitario (VICE). Rev Clin Esp. 2008; 208: 18-25.
5. Glaab T, Banik N, Rutschmann OT, Wencker M. National Survey of Guideline-Compliant COPD Management Among Pneumologists and Primary Care Physicians. COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2006, 3: 3, 141-8.
6. Punturieri A, Croxton TL1, Weinmann GG, Kiley JP. Chronic Obstructive Pulmonary Disease A View from the NHLBI. Am J Respir Crit Care Med. 2008. 178. 441-3.
7. Kim WD, Eidelman D, Izquierdo JL, Ghezzo H, Saetta M, Cosío MG. Centrilobular and Panlobular emphysema in smokers. Two Distinct morphological and functional entities. Am Rev Respir Dis. 1991; 144: 1385-90.
8. Saetta M, Kim WD, Izquierdo JL, Ghezzo H, Cosio MG. Extent of centrilobular and panacinar emphysema in smokers´lungs: pathological and mechanical implications. Eur Respir J. 1994; 7: 664-71.
9. Izquierdo Alonso JL, Sánchez Hernández I, Fernandez Francés J, Castelao Naval J, Carrillo Arias F, Gallardo Carrasco J. Utility of transfer factor to detect different bronchodilator responses in patients with COPD. Respiration. 1998; 65: 282-6.
10. Vestbo J, Anderson W, Coxson HO, et al. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints. (ECLIPSE). Eur Respir J. 2008; 31: 869-73.
11. Burrows B, Fletcher CM, Heard BE, Jones NL, Wootliff JS. The emphysematous and bronchial types of chronic airways obstruction. A clinicopathological study of patients in London and Chicago. Lancet. 1966; 87: 830-5.
12. Pistolesi M, Camiciottoli G, Paoletti M, Marmai C, Lavorini F, Meoni E, et al. Identification of a predominant COPD phenotype in clinical practice. Respiratory Medicine. 2008; 102: 367-76.
13. Miniati M, Monti S, Stolk J, Mirarchi G, Falaschi F, Rabinovich R. Value of chest radiography in phenotyping chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J. 2008; 31: 509-15.
14. Cerveri I, Dore R, Corsico A, Zoia MC, Pellegrino R, Brusasco V. Assessment of emphysema in COPD: a functional and radiologic study. Chest. 2004; 125: 1714-8.
15. Gelb AF, Hogg JC, Müller NL, Schein MJ, Kuei J, Tashkin DP. Contribution of emphysema and small airways in COPD. Chest. 1996; 109: 353-9.
16. Camiciottoli G, Bartolucci M, Maluccio NM, Moroni C, Mascalchi M, Giuntini C. Spirometrically gated high-resolution CT findings in COPD: lung attenuation vs lung function and dyspnea severity. Chest. 2006; 129: 558-64.
17. Garcia-Aymerich J, Agustí A, Barberà JA, Belda J, Farrero E, Ferrer A, et al. en nombre del Grupo de Trabajo sobre la Caracterización Fenotípica y Evolución de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (PAC-COPD). Phenotypic heterogeneity of chronic obstructive pulmonary disease. Arch Bronconeumol. 2009; 45: 129-38.
18. Izquierdo JL, Almonacid C, Parra T, Pérez J. Inflamación y estrés oxidativo en dos fenotipos de EPOC. Arch Bronconeumol. 2006; 42: 332-7.
19. Snoeck-Stroband JB, Lapperre TS, Gosman MM, Boezen HM, Timens W, ten Hacken NH, et al.; Chronic bronchitis sub-phenotype within COPD: inflammation in sputum and biopsies. Corticosteroids in Obstructive Lung Disease (GLUCOLD) Study Group. Eur Respir J. 2008; 31: 70-7.

20. Sethi S. Infection as a comorbidity of COPD. Eur Respir J. 2010; 35 (6): 1209-15.
21. Herland K, Akselsen JP, Skjønsberg OH, Bjermer L. How representative are clinical study patients with asthma or COPD for a larger ''real life'' population of patients with obstructive lung disease? Respiratory Medicine. 2005; 99: 11-9.
22. Izquierdo JL. Broncodilatadores y corticoides inhalados en la EPOC. Las normativas sugieren pero el clínico decide. Rev Patol Respir. 2003; 6: 98-9.
23. Kraft M. Asthma and chronic obstructive pulmonary disease exhibit common origins in any country. Am J Respir Crit Care Med. 2006; 174: 238-40.
24. Barnes PJ. Against the Dutch hypothesis: asthma and chronic obstructive pulmonary disease are distinct diseases. Am J Respir Crit Care Med. 2006; 174: 240-3.
25. Kraft M. Rebuttal by Dr. Kraft. Am J Respir Crit Care Med. 2006; 174: 243-4.
26. Barnes PJ. Rebuttal by Dr. Barnes. Am J Respir Crit Care Med. 2006; 174: 244.
27. Tashkin DP, Altose MD, Bleecker ER, Connett JE, Kanner RE, Lee WW. The Lung Health Study: airway responsiveness to inhaled methacholine in smokers with mild to moderate airflow limitation. Am Rev Respir Dis. 1992; 145: 301-10.
28. Burrows B, Bloom JW, Traver GA, Cline MG. The course and prognosis of different forms of chronic airways obstruction in a sample from the general population. N Engl J Med. 1987; 317: 1309-14.
29. Hansen EF, Phanareth K, Laursen LC, Kok-Jensen A, Dirksen A. Reversible and irreversible airflow obstruction as predictor of overall mortality in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 1999; 159: 1267-71.
30. Izquierdo Alonso JL, Arroyo Espliguero R. EPOC y riesgo Cardiovascular. Arch Bronconeumol. 2005: 41; 410-412.
31. Lucas-Ramos P, Izquierdo-Alonso JL, Rodríguez-González Moro JM, Bellón-Cano JM, Ancochea-Bermúdez J, Calle-Rubio M, et al. Asociación de factores de riesgo cardiovascular y EPOC. Resultados de un estudio epidemiológico (estudio ARCE) Arch Bronconeumol. 2008; 238: 233-8.
32. Johnston AK, Mannino DM, Hagan GW, Davis KJ, Kiri VA. Relationship between lung function impairment and incidence or recurrence of cardiovascular events in a middle-aged cohort. Thorax. 2008; 63: 599-605.
33. Lynn J, Ely EW, Zhong Z et al. Living and dying with chronic obstructive pulmonary disease. J Am Geriatr Soc. 2000; 48: S91-100.
34. Connors AF, Jr., Dawson NV, Thomas C et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments). Am J Respir Crit Care Med. 1996; 154: 959-67.
35. Freeborne N, Lynn J, Desbiens NA. Insights about dying from the SUPPORT project. The Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments. J Am Geriatr Soc 2000; 48: S199-S205.
36. 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.
37. The Charlson Index is an automated method designed to quantify for analytical purposes the comorbid conditions that might alter the risk of mortality in hospitalised patients.[30]
38. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis. 1987; 40: 373-83.
39. Almagro P, Calbo E, Ochoa de Echaguen A, et al. Mortality after hospitalization for COPD. Chest. 2002; 121: 1441-8.
40. Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2000; 161: 1608-13.
41. Miravitlles 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.
42. 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.
43. Izquierdo JL. The Burden of COPD in Spain: Results from the confronting survey. Respiratory Medicine. 2003; 97: S61-S69.

44. 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.

45. Wedzicha JA, Calverley PMA, Seemungal TA, Hagan GH, Ansari Z, Stockley RA and, for the INSPIRE Investigators, et al. The prevention of COPD exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. Am J Respir Care Med. 2008; 177: 19-26.

46. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 2005; 60: 925-31.

47. Rennard SI, Vestbo. The Many "Small COPDs". COPD Should Be an Orphan Disease. Chest. 2008; 134: 623-7.

48. Silverman EK, Spira A, Paré PD. Genetics and genomics of chronic obstructive pulmonary disease. Proc Am Thorac Soc. 2009; (6): 539-42.

49. Mannino DM, Watt G, Hole D, Gillis C, Hart C, McConnachie A, et al. The natural history of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J. 2006; 27(3): 627-43.

50. DeMeo DL, Hersh CP, Hoffman EA, et al. Genetic determinants of emphysema distribution in the national emphysema treatment trial. Am J Respir Crit Care Med. 2007; 176: 42-8.

EVALUACIÓN CLÍNICA DE LA EPOC

Dolores Álvaro Álvarez, Raquel Pérez Rojo

RESUMEN

La Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) se caracteriza por presentar una limitación crónica y poco reversible al flujo aéreo; habitualmente es progresiva y se asocia a una reacción inflamatoria anómala debida, principalmente, al humo del tabaco.

Debe sospecharse la enfermedad en toda persona fumadora o exfumadora, mayor de 40 años, que presenta síntomas respiratorios como tos, expectoración y disnea progresiva, inicialmente con el ejercicio y en fases avanzadas de la enfermedad disnea de reposo. Debido a que los síntomas son muy inespecíficos y comunes a otras enfermedades respiratorias, es frecuente que el paciente los atribuya al hecho de fumar, consultando en fases avanzadas de la enfermedad. Es importante el diagnóstico en las fases iniciales ya que, si se trata precozmente y se abandona el consumo tabáquico, mejoran el pronóstico, la calidad de vida y la supervivencia. Para ello, es necesario la realización de una espirometría forzada para confirmar o descartar el diagnóstico y para conocer el grado de obstrucción que nos informará de la gravedad de la enfermedad.

Aunque hasta el momento la EPOC no puede curarse, sí puede prevenirse y tratarse eficazmente, controlando sus síntomas, disminuyendo la velocidad de progresión y el número de exacerbaciones. Es importante la implicación de los médicos desde el nivel de atención primaria hasta el de especializada y la implantación de políticas sanitarias encaminadas a la detección precoz de la EPOC.

INTRODUCCIÓN

La EPOC se define, según consenso reciente entre la *American Thoracic Society* (ATS) y la *European Respiratory Society* (ERS)[1], como una enfermedad prevenible y tratable caracterizada por una limitación al flujo aéreo que no es totalmente reversible. Esta limitación suele ser progresiva y se asocia a una respuesta inflamatoria anómala pulmonar a partículas o gases nocivos, causada principalmente por el tabaquismo. La exposición a partículas de la combustión de biomasa en estancias mal ventiladas puede producir una obstrucción al flujo aéreo indistinguible de la producida por exposición al humo del tabaco[2].

Aunque la afectación fundamental y principal es pulmonar, la EPOC también puede producir afectación sistémica, lo que conlleva un aumento en la morbilidad y mortalidad.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas y signos de la EPOC son inespecíficos y comunes a otras enfermedades. Por dicho motivo, en la valoración clínica de la enfermedad es fundamental la anamnesis, en la que se reflejarán el hábito tabáquico, exfumador, fumador activo o nunca fumador, tiempo y número de cigarrillos fumados, el grado de tabaquismo expresado en paquetes-años, exposición laboral, antecedentes familiares de EPOC así como de otras enfermedades respiratorias, y en la exploración física se prestará atención a determinados signos específicos del sistema respiratorio.

Factores de riesgo

Se han visto relacionados con el desarrollo de EPOC la exposición a ciertas sustancias como el tabaquismo, combustión de biomasa, agentes laborales o ambientales nocivos y factores genéticos, como el déficit de alfa-1-antitripsina.

TABLA 1. **Escala de disnea. Modificada del *Medical Research Council* (MMRC).**

Grado	Dificultad respiratoria
0	Ausencia de disnea excepto al realizar ejercicio intenso
1	Disnea al caminar rápidamente o al subir una cuesta poco pronunciada
2	Incapacidad de mantener el paso de otras personas de su misma edad, caminando en llano, por dificultad respiratoria, o tener que parar al caminar en llano al propio paso
3	Parar a descansar al caminar 100 m o a los pocos minutos de andar en llano
4	La disnea impide al paciente salir de casa o aparece al vestirse o desvestirse

Síntomas

La tos, la expectoración y la disnea, sin ser patognomónicas de la enfermedad, están íntimamente relacionadas con la exposición a los factores de riesgo, principalmente, al tabaquismo y a las manifestaciones de la EPOC.

Tos

Es el síntoma más precoz, inicialmente intermitente y posteriormente continua es raro que sea exclusivamente nocturna[1,3]. No guarda relación con el grado de obstrucción al flujo aéreo. Con la evolución de la enfermedad, es normal que la tos sea productiva, síntomas que el paciente asocia con su hábito tabáquico y que, con frecuencia, infraestima, no consultando al médico por los mismos, lo que conlleva un retraso en el diagnóstico. En casos de tos intensa o en accesos, puede producirse síncope o rotura de costillas secundarios a la misma.

Expectoración

Suele aparecer tras tos progresiva, inicialmente matutina y, posteriormente, a lo largo de todo el día. Se caracteriza por ser pegajosa, mucoide y de pequeño volumen[3]. La presencia de expectoración diaria durante 3 meses a lo largo de 2 años consecutivos es diagnóstica de bronquitis crónica[1]. El cambio de cualquiera de sus características organolépticas o volumen indica la presencia de una exacerbación[4].

Más del 50 % de las personas que fuman presentan tos productiva aproximadamente a los 10 años de haber iniciado el consumo de tabaco y en el 75 % de los casos la tos precede a la disnea[5].

Disnea

La disnea es el síntoma principal, aunque puede ser percibida de forma diferente por pacientes con el mismo grado de limitación al flujo aéreo. Con frecuencia los pacientes adaptan su actividad física al grado de disnea, infravalorándola (cogen el ascensor en vez de subir a pie, salen menos del domicilio…). La disnea aparece en las fases más avanzadas de la enfermedad y se caracteriza por ser progresiva hasta limitar las actividades de la vida cotidiana. Para su medición se utilizan diversos instrumentos, siendo el más extendido, por su fácil aplicación, la escala modificada del *Medical Research Council* (MMRC)[6] (Tabla 1). Esta escala predice la calidad de vida y la supervivencia independientemente del grado de limitación al flujo aéreo[7,8]. Además, la evaluación de la disnea puede ser el mejor parámetro de monitorización de la respuesta al tratamiento[1]. La cuantificación de la misma debe ser recogida en la valoración clínica de todo paciente con EPOC.

Es un síntoma complejo, que se produce por varios mecanismos: alteración en la respuesta intrínseca del centro respiratorio[9], disociación entre demanda respiratoria y respuesta mecánica[10], la acción de los músculos respiratorios[11] y la naturaleza de la carga mecánica y el rendimiento final. Otro factor que puede influir en la percepción de la disnea es la situa-

ción emocional del paciente. La aparición de disnea durante esfuerzos previamente bien tolerados o durante las actividades de la vida cotidiana debe hacer sospechar al clínico la posible presencia de la enfermedad.

Otros síntomas

La intolerancia al ejercicio es la consecuencia más incapacitante de las personas que padecen EPOC. Tradicionalmente se pensaba que era proporcional a las alteraciones de la función pulmonar y al compromiso ventilatorio. Sin embargo, la debilidad de los miembros inferiores, y no la disnea, es el síntoma más común al final del ejercicio.

Pueden presentar sibilancias durante la realización de ejercicio intenso o durante las exacerbaciones, cuando éstas son frecuentes o cumplen un perfil estacional o de exposición antigénica, debe descartarse la presencia de asma bronquial. La presencia de dolor torácico con los accesos de tos o con la realización de ejercicio intenso puede estar originado en el esfuerzo muscular o la tensión sobre las costillas o las vértebras. Pero, cuando éste sea muy intenso y asocie cortejo vegetativo o un perfil de instauración brusca, deben descartarse otras causas de dolor torácico, como son la cardiopatía isquémica, el neumotórax o el tromboembolismo pulmonar (TEP), complicaciones frecuentes en la evolución de la enfermedad.

En las fases avanzadas de la enfermedad pueden aparecer síntomas secundarios a insuficiencia cardíaca derecha o cor pulmonale, como la presencia de edemas en miembros inferiores. Se debe descartar la posible presencia de un síndrome de apnea-hipoapnea del sueño (SAHS) por la posibilidad de coexistencia de las dos enfermedades, lo que se conoce como síndrome overlap[12].

Con la progresión de la enfermedad puede asociarse un componente de desnutrición, medido por el índice de masa corporal (IMC) expresado en kg/m^2, de forma que un IMC menor de 21 kg/m^2 ha demostrado ser un factor independiente predictor de mortalidad[13,14].

Son frecuentes los síntomas psiquiátricos como la depresión y la ansiedad, consecuencia del aislamiento social de la enfermedad, su cronicidad y los efectos neurológicos de la hipoxemia, se manifiestan por astenia, malestar general, hiporexia y desinterés por la vida. Puede aparecer insomnio e hipersomnia diurna debida a hipercapnia o a trastornos respiratorios durante el sueño.

La hemoptisis es rara salvo en exacerbaciones y siempre que esté presente obliga a descartar la posible existencia de un carcinoma broncogénico.

En pacientes con expectoración abundante, especialmente cuando es purulenta, debe sospecharse la posible presencia de bronquiectasias.

Signos

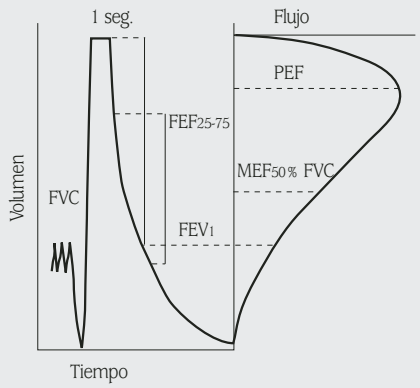
En toda exploración física es importante registrar las constantes vitales, la frecuencia respiratoria, talla y peso para poder calcular el índice de masa corporal (IMC).

En las fases iniciales de la enfermedad es frecuente encontrar una exploración física normal[1], que va deteriorándose conforme avanza la enfermedad, apareciendo en fases finales signos característicos de la misma.

A la inspección, en casos avanzados y como consecuencia de la intensa limitación al flujo aéreo, podemos detectar hiperinsuflación y alteración de los mecanismos de la respiración como son: la morfología en tonel del tórax, la fase espiratoria alargada con cierre de la apertura labial, la disociación toracoabdominal y la utilización de musculatura accesoria respiratoria[15]. La cianosis de las mucosas puede indicar la presencia de hipoxemia. Los edemas en miembros inferiores, que dejan fóvea y el aumento de la presión venosa yugular en presencia de cor pulmonale.

En la percusión torácica puede apreciarse timpanismo en aquellos pacientes con importante hiperinsuflación o bullas periféricas.

En la auscultación, la presencia de una fase espiratoria forzada alargada más de 6 segun-



FEV_1: Volumen espiratorio máximo en el primer segundo. FVC: Capacidad vital forzada. Relación: FEV_1/FVC.

FIGURA 1. Espirometría forzada.

TABLA 2. **Clasificación de la EPOC (FEV_1%FEV < 0,7*). Según Guía Clínica SEPAR-ALAT 2008 de diagnóstico y tratamiento de la EPOC.**

Nivel de gravedad	FEV_1 postbroncodilatador (%)
Leve	≥ 80 %
Moderada	≥ 50 % y < 80 %
Grave	≥ 30 % y < 50 %
Muy grave	< 30 % o < 50 % con IRC**

**Por debajo del límite inferior de la normalidad en sujetos mayores de 60 años.*
***IRC: insuficiencia respiratoria crónica, PaO_2 < 60 mmHg con o sin hipercapnia ($PaCO_2$ ≥ 50 mmHg) a nivel del mar respirando aire ambiente.*

dos se interpreta como limitación al flujo aéreo. Los ruidos pulmonares más característicos son los roncus, cuando hay ocupación de las vías aéreas centrales por secreciones, y las sibilancias cuando hay broncoconstricción. Los tonos cardíacos pueden auscultarse más apagados ante la presencia de hiperinsuflación y en las fases más avanzadas, en presencia de cor pulmonale, puede aparecer un desdoblamiento del segundo tono, soplo de insuficiencia pulmonar y tricuspídea. Pueden detectarse, asimismo, arritmias cardíacas como la fibrilación o flutter auricular.

DIAGNÓSTICO

La sospecha clínica de EPOC debe ser confirmada con una espirometría forzada, siendo necesario realizar otras pruebas complementarias para el diagnóstico diferencial.

Pruebas de función pulmonar

Espirometría

Es la prueba fundamental para poder establecer el diagnóstico de EPOC[16], para valorar la gravedad[17], estimar el pronóstico, la evolución de la enfermedad[18], la respuesta al tratamiento y valorar la gravedad de los episodios de exacerbación y la respuesta al tratamiento. Con recogida de la capacidad vital forzada (FVC), el volumen espiratorio máximo en el primer segundo (FEV_1) y la relación entre ambos (FEV_1/FVC) (Fig. 1). La espirometría simple debe ser completada con el test broncodilatador, que consiste en la repetición de la misma tras la administración de un fármaco broncodilatador vía inhalada, ya que los valores obtenidos en esta segunda espirometría son los empleados para valorar el grado de la obstrucción y la reversibilidad de la misma. Los valores absolutos de los diferentes flujos deben ser expresados en porcentaje de los valores esperados para ese sujeto en función de su sexo, edad, talla y raza. El diagnóstico de obstrucción al flujo aéreo se establece por la relación FEV_1/FVC y el grado de obstrucción por el valor expresado en porcentaje del FEV_1 tras la administración del broncodilatador (Tabla 2).

La realización de la espirometría forzada está indicada en cualquier fumador mayor de 40 años con o sin síntomas respiratorios. Se recomienda repetir la espirometría forzada anualmente en todos los pacientes diagnosticados de EPOC (evidencia D)[19].

Volúmenes pulmonares

La medición de los volúmenes estáticos pulmonares, mediante pletismografía, es útil para valorar el grado de hiperinsuflación pulmonar, permitiendo valorar el grado de atrapamiento aéreo y la pérdida de la recuperación elástica pulmonar[15,20]. Se recomienda su medición en todos los pacientes graves o muy graves, en la evaluación preoperatoria de candidatos a cirugía pulmonar y los casos de EPOC leve o moderada con sospecha de atrapamiento aéreo.

La medición de la capacidad inspiratoria ayuda a valorar el grado de hiperinsuflación pulmonar, tanto en reposo como en ejercicio[21] y la respuesta al tratamiento, teniendo valor pronóstico cuando se relaciona con la capacidad pulmonar total.

La difusión pulmonar de monóxido de carbono (DLCO) se encuentra disminuida en los sujetos con enfisema pulmonar, permitiendo excluir el diagnóstico de asma. Está indicada en todos los pacientes con EPOC candidatos a cirugía pulmonar, sobre todo de reducción de volumen, ya que estaría contraindicada cuando la DLCO es inferior al 20%, y ante la sospecha de enfisema pulmonar.

Gasometría arterial

Con la progresión de la enfermedad se produce una alteración en la relación ventilación-perfusión con desarrollo de hipoxemia que puede llegar a insuficiencia respiratoria e hipoventilación con hipercapnia, en las fases más graves de la enfermedad. La hipoxemia y la hipercapnia son predictores independientes de morbilidad y mortalidad[22]. Indicada su realización en situación estable respirando aire ambiente, en los pacientes con enfermedad leve o moderada con saturación de O_2 inferior al 95% y en todos los pacientes con enfermedad grave o muy grave.

Pruebas de esfuerzo y cardiológicas

Indicadas en aquellos pacientes con un grado de disnea discordante con el grado de la enfermedad y en la valoración de oxigenoterapia en ausencia de hipoxemia en reposo.

Asimismo, han demostrado ser un factor pronóstico independiente del FEV_1.

Prueba de esfuerzo cardiopulmonar

Puede realizarse en cicloergómetro o en tapiz rodante. Permite valorar la respuesta fisiológica frente al ejercicio mediante el registro de: el trabajo mecánico, el consumo de oxígeno (Vo_2), la producción de dióxido de carbono (Vco_2) y respuesta ventilatoria (ventilación/minuto (V_E), volumen corriente (V_T) y frecuencia respiratoria). Además permiten valorar la respuesta cardíaca ante el ejercicio gracias al registro del electrocardiograma y tensión arterial.

Mediante la realización de gasometría arterial en reposo y durante el esfuerzo máximo se puede obtener información acerca del intercambio gaseoso, el espacio muerto y la ventilación alveolar.

Se puede valorar la disnea mediante las escalas analógico-visual y de Borg a intervalos durante y al finalizar la prueba, permitiendo valorar los mecanismos de producción de la misma así como el efecto de los broncodilatadores.

El Vo_2 es un buen parámetro de predicción de supervivencia a largo plazo[23] y pronóstico en los pacientes que deben ser sometidos a una resección pulmonar[24].

Las pruebas de esfuerzo cardiopulmonar también permiten planificar la intensidad del ejercicio a utilizar en los programas de rehabilitación respiratoria[25].

Pruebas de la marcha

Aunque aportan menos información que las previas, son más ampliamente utilizadas por su fácil realización e información sobre la capacidad pulmonar. De ellas, la prueba de la marcha de 6 minutos ha demostrado ser un buen predictor independiente de mortalidad en la EPOC[26,27] y de la morbi-mortalidad tras la cirugía de resección de volumen pulmonar[28].

Estudio funcional muscular

Con la progresión de la enfermedad se producen una serie de cambios a nivel muscular

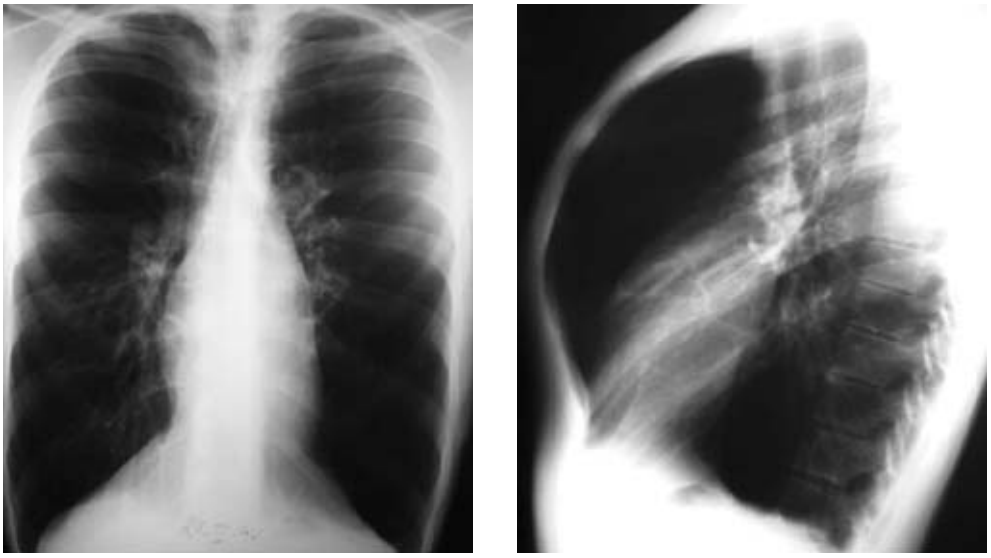


FIGURA 2. Signos radiológicos de enfisema pulmonar.

entre los que destacan: aplanamiento diafragmático, cambio en la proporción de fibras musculares, aumentando la proporción de fibras tipo II y utilización de músculos accesorios respiratorios en las situaciones de aumento de la demanda ventilatoria.

Hoy disponemos de diferentes técnicas para valorar la fuerza y resistencia de los músculos respiratorios[29]. Están indicadas en los pacientes con desnutrición, ante la sospecha de neuropatía y cuando la disnea o la hipercapnia aumentan desproporcionalmente respecto al FEV_1.

Vascularización pulmonar y función cardíaca

La realización de un electrocardiograma (ECG) es necesaria para diagnosticar arritmias, que con frecuencia se asocian a la EPOC. Para el estudio de las presiones de la circulación pulmonar y la función ventricular derecha es necesaria la realización de un ecocardiograma bidimensional o Doppler, precisando ecocardiografía transesofágica en los pacientes con importante componente enfisematoso, ya que aumenta la distancia entre la sonda y el corazón por la hiperinsuflación pulmonar.

Hallazgos ecocardiográficos característicos de cor pulmonale son: aumento del tamaño ventricular derecho, insuficiencia tricuspídea moderada o grave con mayor caída de la presión entre el ventrículo derecho y la aurícula derecha e inicio tardío del llenado ventricular derecho. Sin embargo, la técnica de elección para la medición de las presiones arteriales pulmonares sigue siendo el cateterismo cardíaco derecho.

Pruebas radiológicas

Radiografía de tórax

Debe realizarse radiografía simple de tórax en dos proyecciones, en todo paciente en estudio por sospecha de EPOC[1,19] ya que, aunque no es diagnóstica de la enfermedad, sí permite descartar otras patologías que cursan con los mismos síntomas (neumonía, carcinoma broncogénico, insuficiencia cardíaca congestiva, derrame pleural y neumotórax) y permite diagnosticar la presencia de bullas.

Los signos radiológicos característicos son de enfisema pulmonar: aplanamiento diafragmático bilateral, hiperclaridad pulmonar y disminución o ausencia de vasculatura pulmonar (Fig. 2), y de hipertensión pulmonar: aumento

FIGURA 3. Signos radiológicos de HTP.

de amplitud de la rama descendente de la arteria pulmonar derecha > 20 mm (Fig. 3).

Tomografía axial computarizada torácica (TC torácica)

Es una técnica radiológica más sensible que la radiografía simple de tórax para la detección de bullas pulmonares permite, no sólo detectarlas, sino también medirlas y localizarlas (Fig. 4). Está indicada su realización en los pacientes con EPOC en los que se va a realizar una cirugía pulmonar (bullectomía o cirugía de reducción de volumen pulmonar)[30], en pacientes con sospecha de enfisema, en el diagnóstico de procesos concomitantes, como pueden ser las bronquiectasias, el carcinoma broncogénico y el tromboembolismo pulmonar (TEP) y en los pacientes con déficit de alfa1antitripsina para detectar la presencia de enfisema pulmonar, antes incluso de la aparición de alteración funcional[31].

Pruebas sanguíneas

Hematología

La respuesta de los eritrocitos a la hipoxemia en los pacientes con EPOC no está bien caracterizada, ya que éstos pueden estar

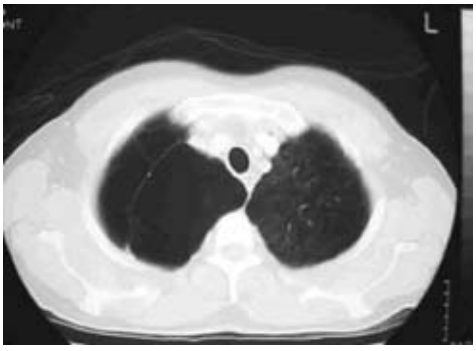


FIGURA 4. Bullas pulmonares.

aumentados, respuesta fisiológica a la hipoxemia[32], descendidos o normales, siendo necesario descartar otros procesos concomitantes cuando la hemoglobina es inferior a 10 g/dl. Otros marcadores inflamatorios pueden estar implicados en la patogenia de la enfermedad, como la PCR, fibrinógeno, etc. En el momento actual no está indicada su determinación de rutina.

Alfa-1-antitripsina

Debe determinarse su valor en los pacientes de menos de 45 años con EPOC de predominio enfisematoso, sobre todo si la afectación es, fundamentalmente, en los lóbulos inferiores. Asimismo, debe determinarse en los familiares directos de pacientes con déficit de alfa-1-antitripsina. Cuando su concentración sérica está por debajo del 15-20 % de los límites normales indica deficiencia homocigótica. La deficiencia del alelo ZZ es el factor genético mejor documentado de la EPOC. Esta deficiencia puede asociarse al desarrollo de enfisema pulmonar, incluso sin la presencia de tabaquismo, y acelerar la pérdida de función pulmonar si el paciente es fumador.

Cultivo microbiológico de secreciones respiratorias

En el paciente estable el esputo suele ser mucoso y, en el estudio microscópico, suelen predominar los macrófagos con neutrófilos y en algunos casos, bacterias.

Durante las exacerbaciones, el esputo se hace purulento y cambia de color y viscosidad.

A pesar de ofrecer información sobre la dinámica funcional de las vías respiratorias y los pulmones, el análisis rutinario del esputo no se lleva a cabo en la clínica diaria.

El lavado broncoalveolar y la biopsia bronquial obtenidos por broncoscopia flexible han sido útiles para el estudio de la inflamación presente en la EPOC. Así conocemos que la inflamación se caracteriza por la presencia de linfocitos CD4, neutrófilos y macrófagos. Asimismo, permiten valorar la respuesta de dicha inflamación a los fármacos empleados de forma habitual en la EPOC[33,34].

Aire exhalado

Mediante una sencilla técnica se pueden determinar la presencia y cantidad de una serie de sustancias que aportan información de la función metabólica pulmonar[35].

Se pueden detectar: leucotrienos, prostaglandinas, citoquinas, isoprostanos, productos de la peroxidación lipídica, etano y, lo más frecuente, óxido nítrico.

Estudios del sueño

Durante el sueño se produce una disminución de la función del centro respiratorio, aumento de las resistencias de las vías respiratorias y una disminución en la contractilidad pulmonar. Estos cambios no producen ninguna alteración en la persona sana pero, en los pacientes con EPOC pueden generar alteraciones en el intercambio gaseoso, más pronunciado en la fase REM del sueño.

En los pacientes con EPOC se produce una mayor desaturación de oxígeno durante el sueño que durante el esfuerzo máximo[36], lo cual predispone a la presencia de arritmias de predominio nocturno[37], a HTP y, posiblemente, la muerte durante las exacerbaciones graves[38].

Los pacientes con EPOC presentan mayor prevalencia de insomnio, fragmentación del sueño con microdespertares, pesadillas e hipersomnolencia diurna que la población general, con alteración de la calidad del sueño. Por dichos motivos, la realización de poligrafía cardio-respiratoria y/o polisomnografía deben realizarse cuando se sospeche asociado con un trastorno respiratorio del sueño.

Calidad de vida relacionada con la salud (CVRS)

Generalmente la disnea, como ya se ha comentado, es el síntoma más incapacitante que afecta a la calidad de vida de los pacientes con EPOC. No existe una correlación entre los síntomas y el grado de obstrucción pulmonar, de tal forma que, para un mismo grado de obstrucción, la disnea puede ser percibida de forma muy diferente por cada paciente. Por ello, en los últimos años se han desarrollado diferentes cuestionarios de calidad de vida, con el objetivo de poder obtener una valoración más real del impacto de la enfermedad y del tratamiento de los pacientes, que nos permita saber su grado de limitación en relación con sus actividades cotidianas, como aseo, alimentación, relaciones sociales, etc. En el momento actual y, aunque los diferentes cuestionarios están validados para esta enfermedad, no son de uso generalizado y quedan limitados a ensayos clínicos y estudios poblacionales. Los más utilizados son el cuestionario *Chronic Respiratory Questionnaire* (CRQ) y el *St. George's Respiratory Questionnaire* (SGQR)[39]. Estos cuestionarios analizan de una forma muy general aspectos de la EPOC, como la limitación de las actividades físicas, el impacto emocional y la repercusión social y los síntomas que presentan, siendo la disnea el síntoma principal y sobre el que repercuten las principales puntuaciones.

CLASIFICACIÓN DE LA GRAVEDAD Y ESTADIOS DE LA EPOC

La gravedad de la EPOC se ha clasificado, tradicionalmente, en función de un único parámetro, el FEV_1 (Tabla 2). Esta clasificación permite establecer el pronóstico de la enfermedad y aplicar un tratamiento escalonado.

Pero la EPOC asocia con frecuencia manifestaciones sistémicas que tienen efecto deletéreo sobre la enfermedad. Dichas manifesta-

ciones incluyen: la disnea y la limitación de la actividad física, la HTP, la debilidad-atrofia muscular y la malnutrición.

Aunque el FEV_1 es el factor más relacionado con la mortalidad, existen otros parámetros que también se relacionan con un peor pronóstico de la enfermedad. Éstos son: la hipoxemia, la hipercapnia, la distancia recorrida en 6 minutos, la caída de la capacidad funcional residual y el descenso del IMC, entre otros, por lo que habría que diseñar una escala de gravedad de la enfermedad, en la que se tuvieran en cuenta todos estos factores y no sólo el FEV_1, y que permitiera determinar mejor el riesgo de mortalidad. En los últimos años se han diseñado una serie de índices, como el BODE[40], índice multidimensional en el que se mide el índice de masa corporal (B), grado de obstrucción al flujo aéreo (O), disnea (D) y tolerancia al ejercicio (E). Este índice permite predecir mejor que el FEV_1 el riesgo de muerte en estos pacientes. En la práctica, este índice tiene valor a nivel poblacional y aún no está claro a nivel individual. Otro índice predictivo pronóstico multidimensional, el BODEx, en el que se consideran las exacerbaciones (Ex) en sustitución del ejercicio, podría ser de utilidad en predecir el riesgo de muerte[41].

PRONÓSTICO

En los comienzos, la EPOC fue definida como una enfermedad progresiva e irreversible, pero hoy conocemos que puede ser frenada y en ocasiones, revertida mediante una serie de intervenciones. La deshabituación tabáquica, la oxigenoterapia en presencia de hipoxemia, la ventilación mecánica no invasiva en presencia de insuficiencia respiratoria crónica o aguda y la cirugía de reducción de volumen pulmonar en determinados pacientes prolongan la supervivencia.

Otras intervenciones, como el tratamiento farmacológico y la rehabilitación pulmonar, mejoran la disnea, la capacidad de esfuerzo y la calidad de vida.

Las medidas preventivas, como la vacunación, han conseguido disminuir las exacerbaciones infecciosas, que son causantes del deterioro clínico-funcional y de mortalidad.

El problema fundamental es que sigue siendo una enfermedad infradiagnosticada, por lo que es importante realizar una espirometría de forma precoz en todo fumador mayor de 40 años o antes si presenta síntomas respiratorios.

BIBLIOGRAFÍA

1. Celli B, Mc Nee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J. 2004; 23: 841-5.
2. Orozco-Levi M, García-Aymerich J, Villar J, Ramírez-Sarmiento A, Antó JM, Gea J. Wood smoke exposure and risk of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J. 2006; 27: 542-6.
3. Georgopoulos D, Anthonisen NR. Symptoms and signs of COPD. En: Cherniack NS, ed. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Toronto: WB Saunders; 1991. p. 357-63.
4. Allegra L, et al. Sputum color as a marker of acute exacerbations of chronic obstructive Pulmonary disease. Respir Med. 2005; 99: 742-7.
5. Estrategia en EPOC del Sistema Nacional de Salud. Madrid: Ministerio de Sanidad y Política Social de España; 2009.
6. Kesten S, Chapman KP. Physician perceptions and management of COPD. Chest. 1993; 104: 254-8.
7. Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnoea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. Chest. 2002; 121: 1434-40.
8. Hajiro T, Nishimura K, Tsukino M et al. 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. Marin J, Montes De Oca M, Rassulo J, Celli BR. Ventilatory drive at rest and perception of exertional dyspnoea in severe COPD. Chest. 1999; 115: 1293-300.
10. O´Donnell D, Kebb K. Exertional breathlessness in patients with chronic airflow limitation: the role of lung hyperinflation. Am Rev Respir Dis. 1993; 148: 1351-7.

11. Breslin EH, Garroutte BC, Carrieri VK, Celli BR. Correlations between dyspnoea, diaphragm and sternomastoid recruitment during inspiratory resistance breathing in normal subjects. Chest.1990; 98: 298-302.
12. Chaouat A, Weitzenbum E, Krieger J, et al. Association of chronic obstructive pulmonary disease and sleep apnoea syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 1995; 151: 82-6.
13. Schols AMWJ, Soeters PB, Dingemans AMC, 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.
14. Ladbo C, Prescott E, Lange P, Vestbo J, Almdal TP. Prognostic value of nutricional status in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med.1999; 160: 1856-61.
15. Martínez F, Couser J, Celli BR. Factors that determine ventilatory muscle recruitment in patients with chronic airflow obstruction. Am Rev Respir Dis. 1990; 142: 276-82.
16. Celli B, Halbert R, Isonaka S, Schau B. Population impact of different definitions of airway obstruction. Eur Respir J. 2003; 22: 268-73.
17. Hansen E, Phanareth K, Laursen L, Kok-Jensen A, Dirksen A. Reversible and irreversible airflow obstruction as predictor of overall mortality in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 1999; 159: 1267-71.
18. Burrows B, Earle R. Course and prognosis of chronic obstructive lung disease: a prospective study of 200 patients. N Engl J Med. 1969; 280: 397-404.
19. Peces-Barba G, Barberá JA, Agustí Á, Casanova C, Casas A, Izquierdo JL, et al. Guía clínica SEPAR-ALAT de diagnóstico y tratamiento de la EPOC. Arch Bronconeumol. 2008; 44(5): 271-81.
20. Newton M, O`Donnell D, Forkert L. Response of lung volumes to inhaled salbutamol in a large population of patients with severe hyperinflation. Chest. 2002; 121: 1042-50.
21. García Río F, Lores V, Rojo B. Evaluación funcional respiratoria (obstrucción y atrapamiento). Arch Bronconeumol. 2007; 43 Supl 3: 8-14.
22. Anthonisen N, Wright E, Hodgkin J. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Respir Dis. 1986; 133: 14-20.
23. Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiro T. Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease: role of exercise capacity and health status. Am J Respir Crit Care Med. 2002; 167: 544-9.
24. Bolliger CT, Jordan P, Soler M, et al. Pulmonary function and exercise capacity after lung resection. Eur Respir J. 1996; 9: 415-21.
25. ATS statement: pulmonary rehabilitation. Am J Respir Crit Care Med. 1999; 159: 1666-82.
26. Pinto-Plata V, Cote C, Cabral H, Taylor J, Celli B. The six-minute walk distance: change over time and its value as predictor of survival. Eur Respir J. 2004; 23: 28-33.
27. Gerardi DA, Lovett L, Benoit-Connors ML, Reardon JZ, ZuWallack RL. Variables related to increased mortality following out-patient pulmonary rehabilitation. Eur Respir J. 1996; 9: 431-5.
28. Szekely L, Oelberg D, Wrinight C, et al. Preoperative predictors of operative mortality in COPD patients undergoing bilateral lung volume reduction surgery. Chest. 1997; 111: 550-8.
29. ATS/ERS statement: respiratory muscle testing. Am J Respir Crit Care Med. 2002; 166: 518-624.
30. National Emphysema Treatment Trial Research Group. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. N Engl J Med. 2003; 348: 2059-73.
31. Dowson L, Guest P, Stockley R. Longitudinal changes in physiological, radiological and health status measurement in alfa1antitrypsin deficiency and factors associated with decline. Am J Respir Crit Care Med. 2001; 164: 1805-9.
32. Wedzicha J, Coates P, Empey D, et al. Serum reactive erythropoietin in hypoxic lung disease with and without polycythemia. Clin Sci. 1985; 69: 413-22.
33. O'Shaughnessy TC, Ansari TW, Barnes NC, Jeffery PK. Inflammation in bronchial biopsies of subjects with chronic bronchitis: inverse relationship of CD8 + T lymphocytes with FEV1. Am J Respir Crit Care Med. 1997; 155: 852-7.
34. Hattotuwa K, Gizycki M, Ansari T, Jeffery P, Barnes N. The effects of inhaled fluticasone on airways inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a double blind placebo controlled biopsy study. Am J Respir Crit Care Med. 2002; 165: 1592-6.

35. Kharinotov S, Barnes P. Exhaled markers of pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2001; 163: 1693-722.
36. Mulloy E, McNicholas WT. Ventilation and gas exchange during sleep and exercise in patients with severe COPD. Chest. 1996; 109: 387-94.
37. Tirlapur VG, Mir MA. Nocturnal hypoxemia and associated electrocardiographic changes in patients with chronic obstructive airways disease. N Engl J Med. 1982; 306: 125-30.
38. McNicholas WT, FitzGerald MX. Nocturnal death among patients with chronic bronchitis and emphysema. BMJ. 1984; 289: 878.
39. Casan Clará P. Evaluación de la disnea y de la calidad de vida relacionada con la salud. Arch Bronconeumol. 2007; 43 (Supl 3): 2-7.
40. Celli, BR, Cote CG, Marín JM, Casanova C, Montes de Oca M, Méndez MA, et al. The Body-Mass Index, airflow obstruction, dysnea, and exercise capacity index in Chronic Obstructive, Pulmonary Disease. N Engl J Med. 2004; 350: 1005-12.
41. Soler-Cataluña JJ, Martínez García MA, Sánchez L, Perpiñá M, Román P. Severe exacerbations and BODE index: two independents risk factors for death in male COPD patients. Respir Med. 2009; 103: 692-9.

COMORBILIDAD EN LA EPOC: LO QUE SABEMOS Y LO QUE CREEMOS

Myriam Calle Rubio, Yadira Dobarganes Sansón, Juan Luis Rodríguez Hermosa

INTRODUCCIÓN

En los últimos años la comunidad científica ha asistido a la evolución acelerada del conocimiento en cuestiones fundamentales que determinan el comportamiento de muchas enfermedades y la interrelación entre ellas. Hemos podido comprender con mayor claridad mecanismos fisiopatológicos y moleculares hasta ahora desconocidos, factores asociados a la expresión epidemiológica y variaciones en el curso de la historia natural de un sinnúmero de patologías, pero la evidencia disponible para intervenir con una terapéutica eficiente en el control de esos indicadores resulta aún insuficiente. Al revisar la literatura actualizada, es evidente que la comorbilidad ha despertado un particular interés investigador. Aunque, en la actualidad, no hay una definición universalmente aceptada, se admite, conceptualmente, la comorbilidad como la presencia de una o más enfermedades que coexisten, independientemente de si forman parte de la enfermedad "primaria" o de su evolución natural y pueden manifestarse como causa, complicación, coincidencia o intercurrencia con ésta[1]. Se ha observado una frecuente coexistencia de comorbilidades en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), las cuales están presentes en más del 50% de los casos, cifra significativamente mayor que en la población en general[2]. En parte se debe a que muchas de estas comorbilidades comparten factores predisponentes, concomitantes y agravantes similares, además de mecanismos moleculares como denominador común.

Sabemos que la presencia de comorbilidades en enfermos con EPOC constituye un factor pronóstico de mortalidad fiable, con una significativa repercusión social y económica, elevando considerablemente el coste anual de esta enfermedad[3], aunque la verdadera dimensión de esta asociación no se conoce del todo bien, ya que la EPOC y las comorbilidades están, habitualmente, infradiagnosticadas[1]. En un estudio de prevalencia de comorbilidades en EPOC, realizado por Van Manen y cols., de una muestra de 1.145 pacientes con EPOC, más de la mitad presentaban una o dos afecciones comórbidas, un 15,8% tres o cuatro y un 6,8% cinco o más[4].

De igual forma, algunos estudios avalan la frecuencia, la relación causal o contributiva, el impacto de la presencia de comorbilidades en las hospitalizaciones y la prolongación de la estancia hospitalaria de pacientes con EPOC, especialmente en adultos mayores[5]. Tanto la coexistencia de éstas, como su número, representan factores de mal pronóstico independientemente del grado de obstrucción pulmonar[6]; aunque, dentro de cada eslabón de gravedad de la EPOC, el incremento del número de comorbilidades también tiene un efecto directo en el incremento del riesgo de muerte[7]. Se nos hace particularmente difícil reconocer la mortalidad atribuible a la EPOC, dado que muchos enfermos mueren con la enfermedad, pero más por sus complicaciones que directamente por ella[8]. Además, en un elevado número de casos puede resultar difícil establecer la causa real de la muerte, sobre todo si ésta se evalúa únicamente a través de la revisión de certificados de defunción o de registros estadísticos de mortalidad[9].

Diversos estudios indican que los datos obtenidos de los certificados de defunción

TABLA 1. **Causas de muerte en pacientes con EPOC**

Investigación	Año	Muestra (N)	Causas de muerte en pacientes con EPOC (%)					
			Respiratorias		ECV	Cáncer		Otras causas
			EPOC	Otras		Pulmón	Otros	
García-Aymerich y cols.[11]	2000	340	38	11	38	7	-	17
Burge y cols.[12]	2000	751	49		22	11	10	8
Anthonisen y cols.[13]	2002	149	< 15	-	25	60		-
Almagro y cols.[14])	2002	135	50		19	6		25
Hansell y cols.[15]	2003	312.000	60	4	26	8		-
Celli y cols.[16]	2004	162	61	-	14	12		13
Anthonisen y cols.[17]	2005	5.887	8		22	33	21	16
Huiart y cols.[18]	2005	2.000	14	-	38	-	-	-
McGarvey y cols.[19]	2007	6.111	35	27	21	10		
Moreno A y cols.[20]	2008	210	48,44	23,6	5,6	8,9	2,38	31,9

infravaloran la importancia de la EPOC como causa de muerte[7]. En un estudio realizado por Mannino y cols., en el que analizan las causas de deceso durante 14 años en los Estados Unidos, a través de los datos obtenidos de los certificados de defunción, los autores revelan que en sólo el 8,2 % se reportó la EPOC en dicho documento y, en menos de la mitad de los casos, como causa principal[10].

En la última década se han realizado múltiples investigaciones que han logrado identificar las principales causas de muerte en pacientes con EPOC[11,12], aunque estos datos varían ampliamente[13,14], dependiendo de las variables contempladas, las diferencias en los diseños de los estudios y las características de las muestras[15,16] (Tabla 1). Las principales causas de muerte en los estadios iniciales de la enfermedad son las comorbilidades cardiovasculares y el cáncer broncogénico[17,18]. El porcentaje relativo de mortalidad por insuficiencia respiratoria es muy bajo en los pacientes con EPOC leve[19], y se incrementa de forma paulatina con la evolución de la enfermedad, hasta ser la principal causa de fallecimiento en la EPOC grave y muy grave[20]. Asimismo, se han reportado otras comorbilidades relativamente frecuentes en la EPOC, como la diabetes mellitus, la osteoporosis, la afectación musculoesquelética, la caquexia y la depresión; estas tres últimas han demostrado ser factores de predicción de mortalidad en la EPOC, con independencia del grado de obstrucción de la vía respiratoria[21,22].

Se ha descrito, por ejemplo, un aumento del riesgo de anginas e infarto [riesgo relativo (RR) en el primer año del diagnóstico de 1,7], cataratas y glaucomas (RR: 1,3), fracturas (RR: 1,6), osteoporosis (RR: 3,1), neumonía e infección respiratoria (RR: 16), respecto a la población sin EPOC[23].

Para el médico que trata al enfermo con EPOC, es útil conocer la agresividad con la que se debe tratar la enfermedad en función de las condiciones clínicas asociadas que pudieran agravar la condición primaria y que pueden condicionar la respuesta a las opciones terapéuticas habituales[24]. En este sentido, uno de los problemas que nos planteamos es precisamente que aún carecemos de una herramienta óptima para cuantificar el riesgo de mortalidad y la repercusión de estas otras patologías sobre la EPOC. Muchos test intentan estandarizar el valor de las afecciones comórbidas en variables individuales y predictivas que midan la mortalidad u otros resultados.

Los investigadores han "validado" estos test debido a su valor predictivo, pero ninguna prueba ha recibido un reconocimiento como estándar, la más utilizada incluso en estudios de supervivencia en EPOC es la escala validada de Charlson o índice de Charlson[25,26] que, en su diseño hace referencia a un grupo enfermedades crónicas, a las que le asigna una puntuación en función de su gravedad. La sumatoria total se ha relacionado con la predicción de mortalidad a un año para un paciente que puede tener un abanico de condiciones comórbidas. Ejemplo del empleo de este índice en estudios pronósticos es el que se realizó en España con 135 pacientes hospitalizados por EPOC, en el que el índice de Charlson se asoció de forma significativa a una supervivencia menor[14]. Pero una de sus desventajas es que, al no haber sido diseñado para la EPOC, no abarca importantes comorbilidades relacionadas con ésta, por lo que nuevos índices más específicos podrían alcanzar un mayor protagonismo[27].

INFLAMACIÓN SISTÉMICA

Hasta la actualidad se han identificado cuatro mecanismos probablemente implicados en la patogenia de muchas de las comorbilidades asociadas a la EPOC: *el tabaquismo; el envejecimiento; el sedentarismo y la inflamación sistémica*. Es probable que sus interacciones condicionen la magnificación de sus efectos y expliquen las similitudes observadas entre muchas enfermedades crónicas[28]. Una de las teorías más aceptadas es que, posiblemente, el tabaquismo en personas genéticamente predispuestas provoca una inflamación sistémica de bajo grado que podría favorecer un envejecimiento acelerado y una mayor prevalencia de múltiples enfermedades crónicas[29,30].

Esta respuesta inflamatoria exagerada al humo del tabaco no se circunscribe exclusivamente a los pulmones y puede observarse también en la circulación sistémica[31], por lo que juega un papel fundamental en la patogenia de muchos de los efectos extrapulmonares de la EPOC (alteraciones musculares, endoteliales y óseas, entre otras).

Entre los mecanismos que subyacen en el empeoramiento de la situación clínica y el pronóstico de los pacientes con EPOC, se considera la inflamación sistémica como uno de los más importantes. Aunque no existe una definición precisa de esta condición en la EPOC[32], algunos estudios confirman la elevación de las concentraciones plasmáticas de diversos marcadores inflamatorios en estos pacientes a diferencia de los grupos control, como reactantes de fase aguda [proteína C reactiva (PCR), fibrinógeno, leucocitos circulantes] y varias citoquinas [interleucinas (IL) IL-6, IL-8, factor de necrosis tumoral alfa (TNFα)], existencia de marcadores de "activación" leucocitaria (superior expresión de moléculas de adhesión en neutrófilos circulantes)[33], activación del sistema de defensa oxidante (dependiente de nicotiamida-adenina dinucleótido fosfato)[34], mayor activación mitocondrial en linfocitos circulantes[35] e intensificación plasmática del estrés oxidativo[36].

Dentro de estos variados marcadores inflamatorios, los llamados reactantes de fase aguda parecen tener una especial relevancia, debido a su destacado papel como nexo fisiológico de unión entre la respuesta inflamatoria local y la sistémica[37].

Constituyen una serie de moléculas orgánicas, innatas y no específicas, de diversas familias, conectadas con el restablecimiento de la homeostasis y la restricción del crecimiento microbiano. Estas proteínas actúan en el organismo antes que los mecanismos de defensa inmunitaria adquirida, como respuesta a una agresión aguda, siendo su concentración en sangre periférica reflejo de la severidad de dicha agresión[38].

El reactante de fase aguda más ampliamente estudiado en los pacientes con EPOC es la proteína C reactiva (PCR), observándose su participación como marcador de la repercusión sistémica de la enfermedad, como marcador pronóstico sobre la mortalidad[39] y como marcador para distinguir una exacerbación

infecciosa del resto[40], cuyas concentraciones séricas se encuentran elevadas tanto en los pacientes con EPOC estable y significativamente altas durante las agudizaciones.

Se trata de una proteína de fase aguda producida en los hepatocitos con la estimulación de la interleucina 6 (IL_6) que, a su vez, es liberada después del daño vascular. Diversos estudios señalan la PCR como un predictor de riesgo cardiovascular, más potente incluso que los valores de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL)[41].

Por lo que se afirma, más allá de ser un marcador inespecífico de inflamación, la PCR representa un auténtico factor de riesgo cardiovascular directamente implicado en la génesis de la inestabilización coronaria aterosclerótica, asociada a episodios cardiovasculares agudos[42,43].

No obstante, su papel ha quedado cuestionado por la reciente demostración de que la sobreexpresión transgénica de la PCR humana en ratones ni es proinflamatoria, ni es proaterogénica[44], y que existen indicios que indican que la PCR puede desempeñar un papel importante en la defensa innata contra *Steptococcus pneumoniae*, de forma que su inhibición podría ir en detrimento de la EPOC, ya que este microorganismo suele colonizar las vías respiratorias inferiores de estos pacientes[45].

Es importante señalar que la determinación de la prevalencia de la inflamación sistémica en la EPOC es altamente dependiente del marcador inflamatorio concreto (o combinación de marcadores) que se utilice. Y, en tal sentido, hay dos observaciones importantes que realizar: *a)* no todos los pacientes con EPOC presentan evidencia de inflamación sistémica (al menos, en condiciones de estabilidad clínica), y *b)* la prevalencia de inflamación sistémica varía de forma muy significativa en función del marcador (o combinación de marcadores) utilizado[46].

Recientemente, Calero y cols. han publicado un interesante artículo, en el que, por primera vez, se describen las alteraciones de otras sustancias proinflamatorias, como los reactantes de fase aguda "menores", en los pacientes con EPOC[47].

Largo es el camino que nos queda por recorrer en el conocimiento de la llamada "inflamación sistémica", muchas interrogantes aún por resolver sobre su verdadero rol, sus consecuencias y su potencial reversibilidad terapéutica.

PÉRDIDA DE PESO

Sabemos que los pacientes que presentan un peso corporal bajo acusan un deterioro más acentuado de la función pulmonar y un peor pronóstico[48,49]. Se han comunicado pérdidas crónicas de peso, valores bajos de IMC y alteraciones en los parámetros bioquímicos, tanto en pacientes estables como en situaciones de insuficiencia respiratoria aguda. La prevalencia de desnutrición comunicada en diversos trabajos varía entre un 19 y un 74% dependiendo, fundamentalmente, de si el paciente está hospitalizado y del estadio de gravedad de la enfermedad.

Esta pérdida de peso no intencionada se relaciona con un peor pronóstico en la EPOC, como factor único, independientemente del resto de variables de la enfermedad[50], y, aunque en la actualidad no se conoce con exactitud cuáles son los mecanismos que ocasionan este proceso de "caquexia muscular" en la EPOC, se cree que pudiera tener un origen multifactorial[51], que involucra con una mayor o menor implicación a: la *susceptibilidad genética, el desequilibrio energético, la atrofia muscular por inactividad, la hipoxemia, el combinado inflamación-estrés oxidativo, la insuficiencia hormonal y el envejecimiento acelerado.*

La valoración de la malnutrición o el estado nutricional de los pacientes con una EPOC requeriría una estimación de la masa muscular, que es la principal afectada en las pérdidas de peso en esta enfermedad[52]. Ésta ocurre cuando el gasto energético excede la ingesta del individuo. Recientemente se ha sugerido que la masa muscular es mejor predictor de supervivencia que el peso en pacientes con EPOC moderado o grave.

La mayoría de los estudios establecen un valor umbral del índice de masa corporal (IMC) por debajo de 20-21 kg/m^2 en el cual la mortalidad aumenta[50]; no obstante, se ha demostrado que los pacientes con valores entre 20 y 24 kg/m^2 también disminuyen su supervivencia y esto, posiblemente, guarde relación con la disminución de la masa magra[53].

Hay algunos trabajos que proponen una clasificación para la valoración del estado nutricional de los paciente con EPOC, a partir del IMC y el índice de masa libre de grasa (IMLG): *a)* caquexia, si tiene un IMC < 21 y un IMLG < 17 para los varones y < 14 para las mujeres; *b)* sarcopenia o atrofia muscular, si tiene un IMC = 21 y un IMLG < 17 para los varones y < 14 para las mujeres; *c)* semidesnutrición, si tiene un IMC < 21 y un IMLG = 17 para los varones y = 14 para las mujeres[54].

Las estadísticas muestran que en el 20 % de pacientes con EPOC moderado-grave clínicamente estables, no hospitalizados, se ha encontrado depleción de la Masa Libre de Grasa (MLG)[55,56] y se ha comprobado que pérdidas significativas se relacionan con deterioro del músculo esquelético y de la capacidad de ejercicio. La pérdida de peso también afecta a músculos como el diafragma, deprimiendo su capacidad contráctil, por lo que las consecuencias funcionales del deterioro nutricional y, especialmente, de la depleción de la MLG se reflejan en un deterioro del estado de salud del paciente[57].

El uso de otros parámetros antropométricos, como el pliegue cutáneo (valoración de la masa grasa) y el perímetro del brazo (valoración de la masa magra), es una medida de aproximación menos precisa que la impedancia bioeléctrica y la DEXA (Absorciometría Dual de Rayos X) y tiende a infraestimar la masa grasa y sobreestimar la masa magra en la EPOC[58].

Como la bioimpedancia ha demostrado ser una técnica fácil, asequible y barata para realizar en el momento de la valoración de esta población, creemos que la evaluación del IMLG en la práctica clínica debiera recomendarse en todos los casos de peso bajo, junto con un estudio nutricional más específico.

DISFUNCIÓN MUSCULOESQUELÉTICA

La disfunción muscular puede ser una de las manifestaciones sistémicas de la EPOC que tienen importancia en relación con la supervivencia y otras comorbilidades, como la osteoporosis[59], y es uno de los factores responsables de la limitación del ejercicio y la discapacidad en estos pacientes[60].

En su génesis se encuentran interrelacionados fenómenos inflamatorios, tanto sistémicos como locales, y de estrés oxidativo y nitrosativo, mediado por el óxido nítrico muscular, que provocan alteraciones en los músculos esqueléticos, afectando a la capacidad de ejercicio en los pacientes con EPOC[61]. Además, intervienen otros factores cuyo papel no ha quedado del todo esclarecido como: *la susceptibilidad genética, la hipoxia y la hipercapnia, el envejecimiento, el tabaquismo, factores hormonales, el sedentarismo, las alteraciones nutricionales, los cambios en la mecánica ventilatoria y la reparación deficiente de la lesión muscular.*

Sabemos que los músculos inspiratorios de los pacientes con EPOC presentan menor fuerza y resistencia que los de las personas sanas de su misma edad[62,63], y, además, con el reposo prolongado en cama se produce una pérdida del 1 al 1,5 % de fuerza muscular al día[64]. Los hallazgos bioquímicos e histoquímicos también han descrito cambios cualitativos en la actividad de diversas enzimas metabólicas en estos enfermos[65,66], como la citrato sintetasa, β-hidroxiacil-coenzima A deshidrogenasa y lactato deshidrogenasa, indicando que hay un cambio en el metabolismo aeróbico, que derivaría hacia un metabolismo glucolítico anaeróbico[67]. Existen también datos de apoptosis en el músculo estriado[68], así como atrofia de las fibras musculares.

Otro aspecto a tener en cuenta al analizar la miopatía en los pacientes con EPOC es el efecto que ejerce la medicación que habitualmente se utiliza para la enfermedad, con

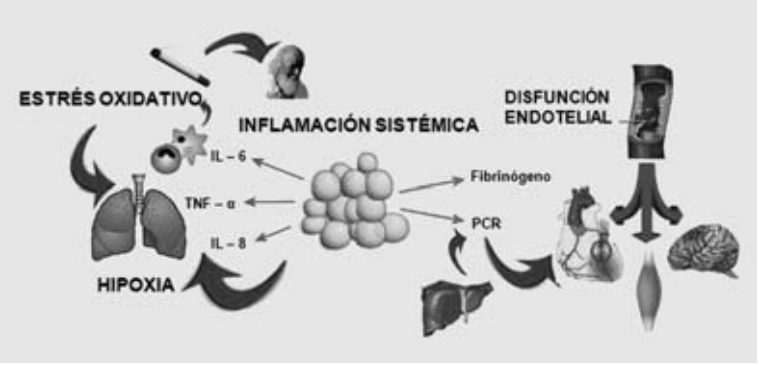


FIGURA 1. Interrelación entre tabaquismo, envejecimiento, inflamación sistémica, estrés oxidativo, hipoxia y disfunción endotelial en la EPOC.

mayor dosificación en las agudizaciones, como los corticoides, cuyo efecto parece ser dosis dependiente y que pueden alterar la composición corporal, la capacidad funcional y la resistencia del músculo esquelético, así como promover el catabolismo proteico[69]. Ha sido claramente demostrado cómo inducen miopatía asociada a debilidad grave y afectan a la producción de proteínas contráctiles y el recambio de sustratos bioquímicos en los músculos esqueléticos periféricos.

COMORBILIDAD CARDIOVASCULAR

Sabemos que existe un vínculo entre la EPOC y una gran variedad de patologías crónicas ligado al componente inflamatorio de esta enfermedad; sin embargo, hasta el momento, se desconocen los mecanismos patogénicos que relacionan la EPOC con sus diversos efectos sistémicos[70] y sería incomprensible si sólo atribuyéramos esta relación al tabaquismo o el envejecimiento como factores etiológicos causales. Sabemos que la inflamación sistémica, el estrés oxidativo, la hipoxia y la disfunción endotelial son también factores que contribuyen a estrechar dicha relación[71] (Fig. 1), con un papel patogénico bien establecido[72], como ocurre en las enfermedades cardiovasculares, por ejemplo, en las que actúan incluso de forma directa sobre el endotelio[73]. Y es que, al parecer, la combinación de la enfermedad pulmonar y la cardiaca tiene efectos aditivos en relación con la morbilidad y la mortalidad, lo que supone un desafío excepcional para los médicos[74].

Recientemente, Johnston y cols., a partir de datos prospectivos de una gran cohorte de base poblacional, han confirmado que el deterioro de la función pulmonar se asocia a un aumento en la prevalencia, la incidencia o la recurrencia de enfermedad cardiovascular[75]. El riesgo más elevado se encontró entre los pacientes con EPOC en estadio II de GOLD (moderado) y en los GOLD 3 y 4 (graves/muy graves). No obstante, otro estudio realizado por Iwamoto et al demostró que, incluso en las fases más tempranas de la enfermedad, los fumadores con limitación al flujo aéreo ya tienen ateroesclerosis subclínica generalizada[76]. Otros estudios recientes revelan la importancia de la inflamación en el inicio, el desarrollo y la ruptura de la placa de ateroma[77].

En 2004, Sin y Man[78] publicaron un estudio donde demostraron el papel potencial que desempeña la inflamación sistémica en pacientes con reducción del flujo respiratorio leve y moderado, en los que se hallaron altas concentraciones de PCR y fibrinógeno, entre otras sustancias proinflamatorias, como la IL_6 o el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, que podrían conducir a un estado de hipercoagulabilidad predisponente a trombosis y a la ruptura de la placa de ateroma, respectivamente[79]. Bajo este concepto de enfermedad inflamatoria, la EPOC supone, en sí misma, una situación protrombótica con aumento de factores procoagulantes, como la antitrombina III, fibrinopéptido A, inhibidor del activador tisular del plasminógeno y tromboglo-

bulina. Además, estos pacientes sufren una limitación importante de la actividad física[80].

Se ha estimado que, por cada descenso del 10 % en el FEV_1, la mortalidad global se incrementa en un 14 % y la mortalidad cardiovascular, en un 28 %[13]. Además, un marcador mucho más específico de limitación al flujo aéreo, como es el cociente FEV1/FVC, también ha demostrado ser un factor de riesgo independiente para episodios coronarios (riesgo relativo [RR] = 1,30)[81]. Por tanto, desde hace algunos años, el deterioro de la función pulmonar se considera un factor de riesgo de mortalidad cardiaca de importancia similar a los niveles de colesterol total[82] y, en presencia de una PCR elevada, los pacientes con EPOC doblan el riesgo de ECV, lo que avala la hipótesis inflamatoria. A pesar de ello, la cardiopatía isquémica es una causa de muerte habitualmente infraestimada en estos pacientes[15,83], así como otros acontecimientos cardiovasculares igual de importantes, como las disritmias cardiacas, con una patogenia multifactorial en la que podemos citar la hipoxemia, la acidosis, la disminución del FEV_1 [84] y las terapias específicas para la enfermedad pulmonar[85].

Entre los fármacos empleados para el manejo de la EPOC que pueden contribuir al desarrollo de arritmias cardiacas se encuentran los agonistas β_2-adrenérgicos[86], las teofilinas y los corticoides orales[87]. Se recoge en la literatura una alta tasa de mortalidad, especialmente cuando se asocian EPOC-taquicardia auricular multifocal (TAM)[88].

De igual forma, el riesgo de desarrollar insuficiencia cardiaca entre los individuos con EPOC es 4,5 veces superior al de los controles sin esta enfermedad, tras hacer un ajuste por edad y factores de riesgo cardiovascular.

Al igual que sucede con las enfermedades cardiovasculares, el riesgo de mortalidad cerebrovascular está incrementado en la EPOC con respecto a la población general[89].

Entre los factores implicados en su patogenia se han mencionado, además de la inflamación sistémica y la aterosclerosis, el tabaco, las infecciones por *Chlamydia pneumoniae*, las alteraciones del intercambio gaseoso (hipoxemia, hipercapnia), la poliglobulia, las arritmias cardiacas, la insuficiencia cardiaca y el empleo de fármacos estimulantes del sistema cardiovascular[90].

OSTEOPOROSIS

Los pacientes con EPOC poseen un mayor riesgo de osteoporosis debido a la edad, la limitación de la actividad física, el bajo IMC, el tabaquismo, el hipogonadismo, la desnutrición y el uso de corticosteroides[91,92].

Un número reducido de estudios sugiere una asociación significativa entre la EPOC y la osteoporosis, que es independiente del uso de corticosteroides[93].

Un metaanálisis llegó a la conclusión de que el empleo de más de 6,25 mg de prednisona al día llevaba a una reducción de la densidad mineral ósea (DMO) y un aumento del riesgo de fracturas[94], mientras que los efectos del uso de corticosteroides inhalados sobre la DMO sigue siendo objeto de debate[95,96].

DEPRESIÓN

Los síntomas más frecuentes por los que acuden los enfermos con EPOC a consulta son la disnea y la sensación de ahogo. En muchas ocasiones, los síntomas de ansiedad y la depresión se confunden con los síntomas propios de la EPOC, lo que hace más difícil llegar a su diagnóstico[97]. La prevalencia de depresión en los pacientes con EPOC se estima entre el 6 y el 50 %, aunque depende del instrumento utilizado para su diagnóstico, siendo el riesgo de depresión en el paciente con EPOC 2,5 veces superior al de la población general[98].

Más recientemente, Ng TP y cols., en 376 pacientes con EPOC hospitalizados por una exacerbación y en un año de seguimiento, estiman la prevalencia de depresión en el 44 % de los casos; en el análisis multivariable la depresión se asoció de forma significativa con la estancia hospitalaria y la mortalidad[22].

Otros trastornos psiquiátricos, como la ansiedad común, la ansiedad generalizada y

los trastornos de pánico, también son habituales en los pacientes con EPOC. En una revisión reciente, Brenes et al estiman la prevalencia de ansiedad generalizada en la EPOC entre el 10 y 15,8 %, unas tres veces más frecuente que en la población sana general. Estos mismos autores cifran la prevalencia del trastorno de pánico en torno al 8 %, lo que equivale a 5,5 veces más respecto a la población sin EPOC. Los síntomas de ansiedad común son mucho más frecuentes, alcanzando cifras del 32 %, y se manifiestan habitualmente como cansancio, irritabilidad e inestabilidad emocional[99,100].

CONCLUSIONES

En conclusión, la asociación de la EPOC con otras enfermedades crónicas, especialmente las cardiovasculares, no sólo es frecuente, sino que, además, modifica el pronóstico de ambas. Aunque las causas últimas de mortalidad son, en muchas ocasiones, difíciles de precisar, la mortalidad en la EPOC se debe, no sólo a la patología respiratoria, sino también a neoplasias y patología cardiovascular, con las que comparte un factor de riesgo común y una alteración inflamatoria subyacente. Esto explicaría la utilidad de fármacos como las estatinas y los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotesina en la reducción de la mortalidad en la EPOC[101,102].

Necesitamos muchas más investigaciones que avalen el impacto de las comorbilidades en general sobre el curso natural de la EPOC, sus vínculos moleculares y la implicación específica de cada una de ellas, lo que sin duda nos ayudará a entender mejor la heterogeneidad fenotípica de la EPOC y nos permitirá adoptar nuevas estrategias de tratamiento respiratorio y extrapulmonar más individualizado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rodríguez-Roisín R, Soriano JB. Chronic obstructive pulmonary disease with lung cancer and/or cardiovascular disease. Proc Am Thorac Soc. 2008; 5: 848-56.
2. Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, Payvandi N, Hansell A, L. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. Chest. 2005; 128: 2099-107.
3. De Miguel Díez J, Méndez Bailón M. Comorbilidad en la EPOC. Implicaciones diagnósticas y terapéuticas. Rev Patol Respir. 2008; 11 (Suppl 2): 109-16.
4. Van Manen JG, Bindels PJ, Ijzermans CJ, Van der Zee JS, Bottema BJ, Schade E. Prevalence of comorbidity in patients with a chronic airway obstruction and controls over the age of 40. J Clin Epidemiol. 2001; 54: 287-93.
5. Mannino DM. COPD: epidemiology, prevalence, morbidity and mortality, and disease heterogeneity. Chest. 2002; 121: 121S-126S.
6. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hipertension and cardiovascular disease in COPD. Eur Respir J. 2008; 32: 962-9.
7. Soriano Ortiz JB, Almagro P, Sauleda Roig J. Causas de mortalidad en la EPOC. Arch Bronconeumol. 2009; 45 (Supl 4): 8-13.
8. Luppi F, Franco F, Beghé B, Fabbri LM. Treatment of chronic obstructive pulmonary disease and its comorbidities. Proc Am Thorac Soc. 2008; 5: 848-56.
9. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agustí AG. Mortality in COPD: role of comorbidities. Eur Respir J. 2006; 28: 1245-57.
10. Mannino DM, Browmn C, Giovino GA. Obstructive lung disease deaths in the United States from 1979 through 1993. Am J Respir Crit Care Med. 1997; 156: 814-8.
11. García-Aymerich J, Barreiro E, Farrero E, Marrades RM, Morera J, Antó JM. Patients' hospitalized for COPD have a high prevalence of modifiable risk factor for exacerbation (EFRAM study). Eur Respir J. 2000; 16: 1037-42.
12. Burge PS, Calverley PM, 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. BMJ. 2000; 320: 1297-303.
13. Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda Jlung Health Study Research Group. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. AM J Respir Crit Care Med. 2002; 166: 333-39.
14. Almagro P, Calbo E, Ochoa de Echagüen A, Barreiro B, Quintana S, Heredia JL, et al. Mortality after hospitalization for COPD. Chest. 2002; 121: 1441-8.

15. 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.
16. Celli BR, Cote CG, Marín JM, Casanova C, Montes de Oca M, Méndez 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.
17. 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.
18. Huiart L, Ernst P, Suissa S. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD. Chest. 2005; 128: 2640-6.
19. McGarvey LP, John M, Anderson JA, Zvarich M, Wise RA; TORCH Clinical Endpoint Committee. Ascertainment of cause-specific mortality in COPD: operations of the TORCH Clinical Endpoint Committee. Thorax. 2007; 62: 411-5.
20. Moreno Amalia, Montón C, Belmonte Y, Gallego M, Pomares X, Real J. Causas de muerte en pacientes con EPOC grave. Factores pronósticos. Arch Bronconeumol. 2009; 45: 181-6.
21. Marquis K, Debigaré R, Lacasse Y, LeBlanc P, Jobin J, Carrier G, et al. Midthigh muscle cross-sectional area is a better predictor of mortality than body mass index in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2002; 166: 809-13.
22. Ng TP, Niti M, Tan WC, Cao Z, Ong KC, Enq P. Depressive symptoms and chronic obstructive pulmonary disease: effect on mortality, hospital readmission, symptom burden, functional status, and quality of life. Arch Intern Med. 2007; 167: 60-7.
23. Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, Payvandi N, Hansell AL. Paterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and Asthma in primary care. Chest. 2005; 128: 2099-107.
24. Barnes PJ. Future treatments for chronic obstructive pulmonary disease and its comorbidities. Proc Am Thorac Soc. 2008; 5: 857-64.
25. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, Mac Kenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chronic Dis. 19876; 40: 373-83.
26. Charlson ME, Szatrowski TP, Peterson J, Gold J. Validation of a combined comorbidity index. J Clin Epidemiol. 1994; 47: 1245-51.
27. Casanova Macario C, de Torres Tajes JP, Córdoba Lanus E. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica: ¿qué hay más allá del índice BODE? Arch Bronconeumol. 2009; 45 (Supl. 5): 35-9.
28. Morla M, Busquets X, Pons J, Sauleda J, MacNee W, Agustí AG. Telomere shortening in smokers with and without COPD. Eur Respir J. 2006: 27: 525-8.
29. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. Eur Respir J. 2009; 33: 1165-85.
30. Ito K, Barnes PJ. COPD as a disease of accelerated lung aging. Chest. 2009; 135: 173-80.
31. 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.
32. De Martinis M, Franceschi C, Monti D, Ginaldi L. Infl amm-ageing and lifelong antigenic load as major determinants of ageing rate and longevity. FEBS Lett. 2005; 579: 2035-9.
33. Noguera A, Busquets X, Sauleda J, Villaverde JM, MacNee W, Agustí AG. Expresion of adhesion molecules and G proteins in circulating neutrophils in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 1998; 158: 1664-8.
34. Noguera A, Batle S, Miralles C, Iglesias J, Busquets X, MacNee W, et al. Enhanced neutrophil response in chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 2001; 56: 432-7.
35. Sauleda J, García-Palmer FJ, González G, Palou A, Agustí AG. The activity of cytochrome oxidase is increased in circulating lymphocytes of patients with chronic obstructive pulmonary disease, asthma, and chronic arthritis. Am J Respir Crit Care Med. 2000; 161: 32-5.
36. MacNee W. Pulmonary and systemic oxidant/antioxidant imbalance in chronic obstructive pulmonary disease. Proc Am Thorac Soc. 2005; 2: 50-60.
37. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. N Engl J Med. 1999; 340: 448-54.
38. Steel DM, Whitehead AS. The major acute phase reactants: C-reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein. Immunol Today. 1994; 15: 81-8.
39. Dahl M, Vestbo J, Lange P, Bojesen SE, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. C-reactive protein as a predictor of prognosis in chronic obs-

tructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2007; 175: 250-5.

40. Weis N, Almdal T. C-reactive protein—can it be used as a marker of infection in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease? Eur J Intern Med. 2006; 17: 88-91.
41. Koening W, Lowel H, Baumert J, Meisinger C. C-reactive protein modulates risk prediction based on the Framingham Score: implications for future risk assessment: results from a large cohort study in the southern Germnay. Circulation. 2004; 109: 1349-53.
42. Arroyo-Espliguero R, Avanzas P, Cosin-Sales J, Aldama G, Pizzi C, Kaski JC. C-reactive protein elevation and disease activity in patients with coronary heart disease. Eur Heart J. 2004; 25: 401-8.
43. Izquierdo Alonso JL, Arroyo-Espliguero R. EPOC y riesgo cardiovascular. Arch Bronconeumol. 2005; 41: 410-2.
44. Tennent GA, Hutchinson WL, Kahan MC, Hirschfield GM, Gallimore JR, Lewin J, et al. Transgenic human CRP is not pro-atherogenic, pro-atherothrombotic or proinflammatory in apoE2/2 mice. Atherosclerosis. 2008; 196: 248-55.
45. Mold C, Rodic-Polic B, Du Clos TW. Protection from Streptococcus pneumoniae infection by C-reactive protein and natural antibody requires complement but not Fc gamma receptors. J Immunol. 2002; 168: 6375-81.
46. Agustí A. Systemic Effects of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: What We Know and What We Don't Know (but Should). Proceedings of the American Thoracic Society. 2007; 4: 522-5.
47. Calero Acuña C. Marcadores inflamatorios en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Rev Esp de Patol Torácica. 2009; 21: 76-81.
48. Peces-Barba G, Barberá JA, Agustí A, Casanova C, Casas A, Izquierdo JL, et al. Guía de práctica clínica de diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. Normativa SEPAR-ALAT. Arch Bronconeumol. 2008; 44: 271-81.
49. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist AS, Calverley P, et al. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for chronic obstructive pulmonary disease (GOLD). Workshop summary. Am J Respir Crit Care Med. 2007; 176: 532-55.
50. Vestbo J, Prescott E, Almdal T, Dahl M, Nordestgaard BG, Andersen T, et al. Body mass, fat-free body mass, and prognosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease from a random population sample: fidings from the Copenhagen City Heart Study. Am J Respir Crit Care Med. 2006; 173: 79-83.
51. Wagner PD. Possible mechanisms underlying the development of cachexia in COPD. Eur Respir J. 2008; 31: 492-501.
52. 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.
53. Schols A, Slangen J, Volovics L, Wouters E. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 1998; 157: 1791-7.
54. Schols AM, Broekhuizen R, Weling-Scheepers CE, Wouters EF. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Clin Nutr. 2005; 82: 53-9.
55. Engelen MPKJ, Schold AMWJ, Baken WC, Wesseling GJ, Wounters EF. Nutritional depletion in relation to respiratory and peripheral skeletal muscle function in outpatients with COPD. Eur Respir J. 1994; 7: 1793-7.
56. Schols ANWJ, Soeters PB, Dingemans AMC, Mostert R, Frantzen PJ, Wounters EF. Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation. Am Rev Respir Dis. 1993; 147: 1151-6.
57. Mostert RM, Goris A, Weling-Scheepers C, Wounters EF, Schols AM. Tissue depletion and health related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Respir Med. 2000; 94: 859-67.
58. Soler JJ, Sánchez L, Román P, Martínez MA, Perpiñá M. Prevalencia de la desnutrición en pacientes ambulatorios con enfermedad pulmonar obstructiva crónica estable. Arch Bronconeumol. 2004; 40: 250-8.
59. Bolton CE, Lonescu AA, Shiels KM, Pettit RJ, Edwards PH, Stone MD et al. Associated loss of fat-free massand bone mineral density in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2004; 170: 1286-93.
60. Gray-Donald K, Gibbons L, Shapiro SH, Macklem PT, Martin JG. Nutricional status and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1996; 153: 961-6.

61. Gea J, Barreiro E. Update on the mechanisms of muscle dysfunction in COPD. Arch Bronconeumol. 2008; 44: 328-37.
62. Similowski T, Yan S, Gaithier AP, Macklem PT. Contractile properties of the human diaphragm during chronic hyperinflation. N Engl J Med. 1991; 325: 917-23.
63. Gosselink R, Troosters T, Decramer M. Peripheral muscle weakness contributes to exercise limitation in COPD. Am J Respir Crit Care Med. 1996; 153: 976-80.
64. Muller EA. Influence of training and inactivity on muscle strength. Arch Phys Med Rehabil. 1970; 51: 449-62.
65. Maltais F, Simard AA, Simard C, Jobin J, Desgagnes P, LeBlanc P. Oxidative capacity of the skeletal muscle and lactic acid kinetics during exercise in normal subjects and in patients with COPD. Am J Respir Crit Care Med. 1996; 153: 288-93.
66. 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.
67. Jakobsson P, Jorfeldt L, Brundin A. Skeletal muscle metabolites and fiber types in patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease (COPD), with and without chronic respiratory failure. Eur Respir J. 1990; 3: 192-6.
68. Agustí AG, Sauleda J, Miralles C, Gómez C, Togores B, Sala E, et al. Skeletal muscle apoptosis and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2002; 166: 485-9.
69. Weiner P, Azgad Y, Weiner M. The effect of corticosteroids on inspiratory muscle performance in humans. Chest. 1993; 104: 1788-91.
70. 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.
71. Soler Cataluña JJ, Martínez García MA. Comorbilidad cardiovascular en la EPOC. Arch Bronconeumol. 2009; 45 (Supl 4): 18-23.
72. O'Brien KD, McDonald TO, Kunjathoor V, Eng K, Knopp EA, Lewis K, et al. Serum amyloid A and lipoprotein retention in murine models of atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2005; 25: 785-90.
73. Pinto-Plata VN, Mullerova H, Toso JF, Feudjo-Tepie M, Soriano JB, Vessey RS, et al. C-reactive protein in patients with COPD, control smokers and non-smokers. Thorax. 2006; 61: 23-8.
74. Falk JA, Kadiev S, Criner GJ, Scharf SM, Minai OA, Díaz P. Cardiopatía en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Relevant Issues in COPD. Am Torac Soc J. 2009. 2: 23-32.
75. Johnston AK, Mannino DM, Hagan GW, Davis KJ, Kiri VA. Relationship between lung function impairment and incidence or recurrence of cardiovascular events in a middle-aged cohort. Thorax. 2008; 63: 599-605.
76. Iwamoto H, Yokoyama A, Kitahara Y, Ishihawa N, Haruta Y, Yamene K, et al. Airflow limitation in smokers is associated with subclinical atherosclerosis. Am J Respir Crit Care Med. 2009; 179: 35-40.
77. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. Circulation. 2002; 105: 1135-43.
78. Sin DD, Man SF. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardivascular disease? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. Circulation. 2003; 107: 1514-9.
79. Libby P, Ridker PM. Inflamation and atherosclerosis: role of C-reactive protein in risk assessment. Am Med J. 2004; 116 (Supp l6A): 9S-16S.
80. Ashitani J, Mukae, Arimura Y, Matsukura S. Elevated plasma procoagulant and fibrinolytic markers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Inter Med. 2002; 41: 181-5.
81. Engstrom G, Hedbland B, Janzon L, Valind S. Respiratory decline in smokers and ex-smolkers-an independent risk factor for cardiovascular disease and death. J Cardiovasc Risk. 2000; 7: 267-72.
82. Hole DJ, Watt GC, Davey-Smith G, Hart CL, Hawthorne VM. Impaired lung funtion and mortality risk in men and women from the Renfrew and Paisley prospective population study. BMJ. 1996; 313: 711-5.
83. Janssens JP, Herrmann F, MacGee W, Michel JP. Cause of death in older patients with anatomo-pathological evidence of chronic bronchitis or emphysema: a case-control study based on autopsy findings. J AM Geratr Soc. 2001; 49: 571-6.
84. Buch P, Friberg J, Scharling H, Lange P, Prescott E. Reduced lung funtion and the risk of atrial fibrillation in the Copenhagen City Herat Study. Eur Respir J. 2003; 21: 1012-6.

85. Huerta C, Lanes SF, García Rodríguez LA. Respiratory medications and the risk of cardiac arrhythmias. Epidemiology 2005; 16: 360 -6.
86. Souverein PC, Berard A, Van Staa TP, Cooper C, Egberts ACG, Leufkens HGM, et al. Use of oral glucocorticoids and risk of cardiovascular and cerebrovascular disease in a population based case-control study. Heart. 2004; 90: 859-65.
87. Huerta C, Lanes SF, García Rodríguez LA. Respiratory medications and the risk of cardiac arrhythmias. Epidemiology. 2005; 16: 360-6.
88. McCord J, Borzak S. Multifocal atrial tachycardia. Chest. 1998; 113: 203-9.
89. Huiart L, Ernst P, Suissa S. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD. Chest. 2005; 128: 2640-6.
90. López García F, Santa-Olalla González M, Custardoy Olavarrieta J. EPOC y enfermedad cerebrovascular. Rev Clin Esp. 2007; 207 (Supl. 1): 22-26.
91. Gluck O, Colice G. Recognizing and treating glucocorticoid-induced osteoporosis in patients with pulmonary diseases. Chest. 2004; 125: 1859-76.
92. McEvoy CE, Ensrud KE, Bender E, Genant HK, Yu W, Griffith JM, Niewoehner DE. Association between corticosteroide use and vertebral fractures in older men with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 1998; 157: 704-9.
93. Iqbal F, Michaelson J, Thaler L, Rubin J, Roman J, Nanes MS. Declining bone mass in men with chronic pulmonary disease: Contribution of glucocorticoid treatement, body mass index, and gonadal función. Chest. 1999; 116: 1616-24.
94. Van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroide induced osteoporosis: a meta-analysis. Osteoporos Int. 2002; 13: 777-87.
95. Suissa S, Baltzan M, Kremer R, Ernst P. Inhaled and nasal corticosteroide use and the risk of fracture. Am J Respir Crit Care Med. 2004; 169: 83-8.
96. Lee TA, Weiss KB. Fracture risk asóciate with inhaled corticosteroide use in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2004; 169: 855-9.
97. Hill K, Geist R, Goldstein RS, Lacasse Y. Anxiety and depression in end-stage COPD. Eur Respir J. 2008; 31: 667-77.
98. Van Manen JG, Bindels PJE, Dekker FW, Ijzermans CJ, Van Der Zee JS, Schadé E. Risk of depresion in patients with chronic obstructive pulmonary disease and its determinants. Thorax. 2002; 57: 412-6.
99. Brenes GA. Anxiety and chronic obstructive pulmonary disease: prevalence, impact and treatment. Psychosom Med. 2003; 65: 963-70.
100. Calle Rubio M, Rodríguez Hermosa JL, Gómez Nebreda MJ. Ansiedad y EPOC. Arch Bronconeumol.2009; 45 (Supl.4): 51-3.
101. Manzini J, Etminan M, Zhang B, Levesque LE, Fitzgerald M, Brophy JM. Reduction of morbidity and mortality by statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptors blockers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. J Am Coll Cardiol. 2006; 47: 2554-60.
102. Soyset V, Brekke PH, Simth P, Omland T. Statin use is associated with reduced mortality in COPD. Eur Respir J. 2007; 29: 279-83.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO: ¿QUÉ NOS DICEN LAS GUÍAS?

José Miguel Rodríguez González-Moro, Soledad López Martín, Marc Miravitlles Fernández

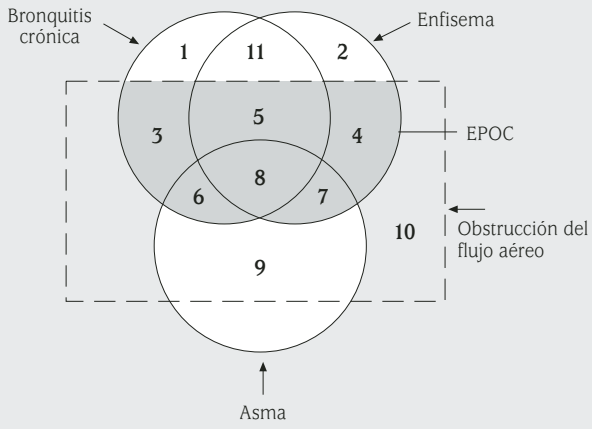
RESUMEN

Los objetivos del tratamiento de la EPOC son aliviar los síntomas, prevenir el número e intensidad de las agudizaciones, mejorar o preservar la función pulmonar, aumentar la tolerancia al esfuerzo y mejorar la calidad de vida de los enfermos. Los broncodilatadores de acción prolongada, tanto muscarínicos como β-2 adrenérgicos, y los glucocorticoides inhalados en combinación con estos últimos, son la piedra angular en la que se fundamenta el tratamiento de la EPOC. Nuevos fármacos broncodilatadores, como indacaterol y antiinflamatorios como roflumilast, se van a incorporar al arsenal terapéutico de la EPOC en los próximos meses. Las diferentes guías existentes para el manejo de esta enfermedad establecen la necesidad de seguir un tratamiento escalonado y progresivo basado en el valor del FEV_1, en los síntomas del paciente y en la mejor evidencia disponible en la actualidad. Sin embargo, lo cierto es que se están produciendo avances en el concepto de la EPOC que van en el sentido de establecer diversas formas clínicas que, a su vez, van a precisar diversas opciones terapéuticas. Por lo tanto, caminamos hacía un tratamiento individualizado en función de las características de cada paciente.

INTRODUCCIÓN

La característica principal que define la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es la presencia de una limitación crónica, progresiva y no totalmente reversible al flujo aéreo. El parámetro funcional que mejor mide esta alteración es el volumen espiratorio forzado durante el primer segundo (FEV_1). Las diferentes guías existentes sobre la EPOC utilizan el FEV_1 para el diagnóstico, la clasificación, el pronóstico (progresión de la enfermedad) y para respaldar tanto la terapéutica inicial como la respuesta al tratamiento[1,2]. En este contexto es fácil entender cómo la administración de un fármaco broncodilatador (BD) inhalado se ha convertido en el tratamiento pivotal de la EPOC en las últimas décadas y frenar la caída acelerada del FEV_1, un desafío constante destinado a enlentecer su progresión. Frente a este concepto tradicional, la EPOC se entiende en la actualidad como una enfermedad compleja que va más allá de la propia limitación al flujo aéreo y en la que participan múltiples dimensiones. De hecho, la correlación entre FEV_1 y distintas consecuencias de la enfermedad, como la disnea, la calidad de vida, la actividad física o las exacerbaciones es tan sólo moderada, y lo mismo sucede con la capacidad predictiva pronóstica. Todos estos parámetros añaden complejidad y generan nuevas expectativas terapéuticas. Por ejemplo, la rehabilitación respiratoria ha demostrado ser capaz de aliviar síntomas, mejorar el estado de salud y reducir el número de exacerbaciones, a pesar de no modificar la limitación al flujo aéreo[3].

La realidad es que nos encontramos ante una enfermedad que puede adoptar diversos tipos o diferentes formas clínicas, todas ellas lideradas por un factor etiológico común que es la inflamación desencadenada por la inhalación del humo del tabaco. Una mirada al pasado nos hace presente el famoso diagrama de Venn, actualizado con mayor o menor éxito por diversos investigadores que han tratado de identificar y cuantificar las diversas “caras”



Soriano JB et al. Chest 2003; 124: 474-481.

FIGURA 1. Diagrama no proporcional de VENN.

de la EPOC, en lo que se ha venido a llamar el diagrama de Venn no proporcional de la EPOC (Fig. 1)[4]. Un intento muy loable, pero que pone de manifiesto la gran confusión que existe entre las diversas formas etiopatogénicas, clínicas y morfológicas de este síndrome que llamamos EPOC.

Todos estos argumentos hacen que no podamos considerar al FEV_1 –y, por ende, la limitación al flujo aéreo– como un marcador global de la EPOC siendo, por tanto, necesaria una visión más integral y, a la vez, más individualizada, de la enfermedad. Esta nueva visión debe servir para empezar a abandonar los tratamientos escalonados clásicos que proponen las guías actuales y avanzar en la dirección de tratamientos individualizados. Diseñar un tratamiento a medida de cada paciente con EPOC pasa por encuadrar a cada paciente en una de las formas clínicas de la enfermedad (Tabla I) y, a su vez, por tener en cuenta factores como la hiperinsuflación estática y dinámica, las exacerbaciones, la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), la intolerancia al ejercicio o las manifestaciones extrapulmonares[5].

En este capítulo se revisa el tratamiento farmacológico propuesto por guías nacionales e internacionales y que está basado en la evidencia disponible, y se realiza una propuesta de cómo debería abordarse un tratamiento a medida de la EPOC. Cierto es que no existe todavía una evidencia sólida que sustente todas las ideas que se plasman en el texto y que se trata de una propuesta provocadora pero, sin duda, los trabajos que van apareciendo y el análisis de subgrupos de grandes estudios ya publicados apoyan que vamos en el camino correcto.

OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO

El tratamiento de la EPOC se fundamenta en dos pivotes: *a)* evitar los factores más directamente relacionados con su origen y patogenia, y aquí nos estamos refiriendo al tabaco, y *b)* iniciar y mantener la terapia farmacológica y no farmacológica más adecuada[1,2]. No pueden olvidarse las medidas higiénico-sanitarias, siempre útiles en todas las enfermedades y, muy especialmente, en las crónicas (higiene, ejercicio, nutrición, vacunaciones, etc.). Los objetivos que persigue el tratamiento de la EPOC son aliviar los síntomas (disnea), prevenir el número e intensidad de las agudizaciones, mejorar o preservar la función pulmonar, aumentar la tolerancia al esfuerzo y mejorar la calidad de vida de los enfermos, todo ello logrado con los menores

TABLA 1. **Formas clínicas de la EPOC. Características clínicas, funcionales, radiológicas e inflamatorias de diferentes tipos de pacientes con EPOC.**

Características	Tipo A Enfisema	Tipo B Bronquitis crónica	Tipo C Enfisema/ bronquitis crónica	Tipo D Fumador con asma crónica	Tipo E Asma/ bronquitis crónica
Tabaquismo	+++	++	++	+	++
Antecedentes de asma	No	No	No	Sí	Sí
Disnea	+++	+	+++	+	++
Expectoración	–	+++	+++	+	++
Colonización bronquial	Rara	Frecuente	Frecuente	Rara	Frecuente
Radiografía de tórax	Hiperinsuflación	Trauma bronquial	Hiperinsuflación y trauma bronquial	Poco expresiva	Trauma bronquial
TC de tórax	Enfisema	Engrosamiento de las paredes bronquiales y/o bronquiectasias	Enfisema con engrosamiento de las paredes bronquiales y/o bronquiectasias	Poco demostrativa	Engrosamiento de las paredes bronquiales y/o bronquiectasias
PBD	–	+	+	+++	++
Agudizaciones	+	++	+++	++	+++
Inflamación bronquial	Neutrofílica	Neutrofílica	Neutrofílica	Eosinofílica	Mixta

PBD: prueba broncodilatadora; TC: tomografía computarizada; +: positivo débil o poco frecuente; ++: moderado o frecuente; +++: muy positivo, intenso o muy frecuente; –: ausente o negativo.

Tomada con permiso de Miravitlles[5].

efectos adversos. En los últimos años, los BD de acción prolongada y los glucocorticoides inhalados (GCI) se han convertido en el eje central del tratamiento farmacológico de la EPOC ya que han mostrado capacidad para lograr estos objetivos. Una revisión reciente, sobre 42 ensayos aleatorizados y 8 metaanálisis[7], y la publicación de dos grandes estudios de varios años de duración[8,9] avala la eficacia y la seguridad de estos fármacos.

GUÍAS CLÍNICAS

En la última década hemos asistido a la aparición de numerosas recomendaciones, guías y documentos de consenso dirigidos a estandarizar el tratamiento de la EPOC, tanto en sus aspectos diagnósticos como de monitorización y abordaje terapéutico. Las razones para esta proliferación de documentos hay que buscarlas en dos facetas del conocimiento: una, derivada de factores estrictamente científicos, y otra, del manejo de nuevos conceptos de gestión y calidad aplicadas a la práctica clínica. Por un lado, como resultado de la investigación biomédica realizada en este campo, han aparecido nuevos conceptos y mecanismos patogénicos. Además, se ha avanzado en el conocimiento de la evolución y el pronóstico de la enfermedad y, como consecuencia, se ha hecho necesario introducir cambios en las formas de clasificación y monitorización. Por último, están apareciendo nuevas formas de tratamiento, tanto farmacológico como no farmacológico, que obligan a una revisión continua de las estrategias terapéuticas[10,11].

Las guías clínicas estructuran las diferentes fases de la atención a la enfermedad de acuerdo con las recomendaciones científicas (niveles de evidencia) e introducen elementos de coordinación asistencial. Entre las guías

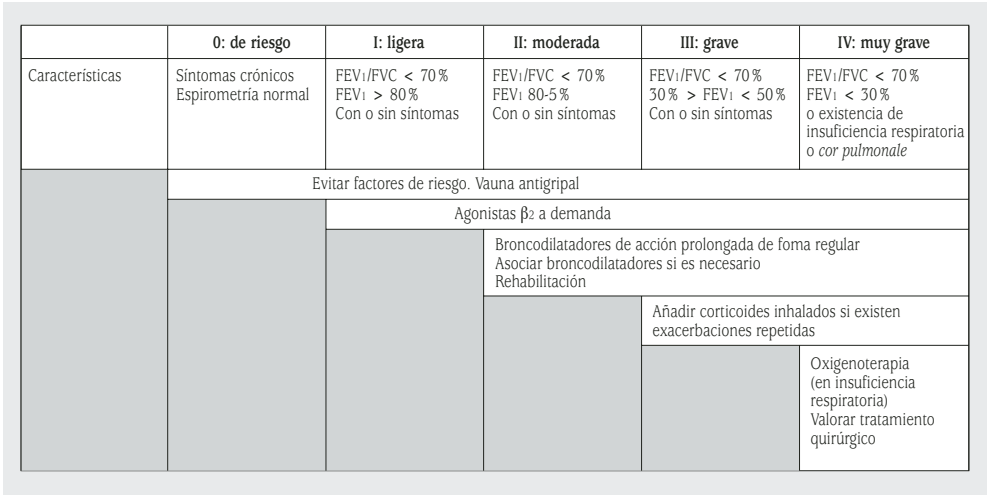


FIGURA 2. Esquema de tratamiento escalonado (GOLD, 2009).

más relevantes podemos citar nacionales como la de SEPAR-ALAT[1] (España y Latinoamerica) y PRICE[12] (Madrid), internacionales (*American Thoracic Society* y *European Respiratory Society* ATS-ERS, la *British Thoracic Society*[14] y la *Canadian Respiratory Society*[15]) y globales como la iniciativa mundial *Global Initiative for Obstructive Lung Di*sease (GOLD)[2]. Esta última, cuya primera versión fue publicada en 2001 (actualizaciones periódicas pueden consultarse en *www.goldcopd.org*), ha sido llevada a cabo por un panel internacional de expertos y debe considerarse como de referencia internacional para el abordaje de la enfermedad.

En el apartado que hace referencia al tratamiento, la mayoría de estas guías tiene en común el diseño de un tratamiento escalonado según la afectación de la función pulmonar y, en muchos casos, a la sintomatología. Se puede afirmar que existe acuerdo en las diferentes guías a la hora de establecer los principios generales para el tratamiento de la EPOC, que se han expresado de forma clara y de acuerdo con la evidencia científica en las recomendaciones GOLD (Fig. 2). Estos principios generales hacen referencia al control de la progresión de la enfermedad, al tratamiento farmacológico y a las medidas de tratamiento no farmacológico, que son abordadas en otro capítulo de esta monografía[11].

FÁRMACOS

En relación con el tratamiento de la EPOC, en la última década se ha pasado de una actitud prácticamente nihilista a otra mucho más activa, en la que se plantea un tratamiento escalonado definido por el grado de gravedad de la enfermedad y por la sintomatología.

Revisaremos de forma concisa los grupos terapéuticos utilizados en el manejo de la EPOC en situación estable. A saber, los BD de ambos tipos (adrenérgicos y muscarínicos), los antiinflamatorios (básicamente, los GCI), las combinaciones de ambos y, por último, otros fármacos como los mucolíticos e inmunomoduladores.

Broncodilatadores

Pese a que la EPOC se defina como una limitación al flujo aéreo con carácter escasamente reversible, la mayor parte de la terapéutica farmacológica va dirigida a intentar dilatar los bronquios que se encuentran obstruidos por la inflamación, el edema y el broncospasmo. Los síntomas de los pacientes con EPOC responden favorablemente al trata-

TABLA 2. **Broncodilatadores en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Impacto en los objetivos del tratamiento de la enfermedad.**

Fármaco	Función	Síntomas	Exacerbaciones	Calidad de vida	Ejercicio
Salbutamol	+ +	+	+ /–	+ /–	+
Salmeterol	+ +	+	+ /–	+	+
Formoterol	+ +	+	+	+ +	+
Tiotropio	+ + +	+ +	+ +	+ +	+ +

Tomada con permiso de Lucas[10].

miento con BD. La utilización de BD de acción prolongada mejora la disnea, la tolerancia al ejercicio, la calidad de vida, y disminuye la frecuencia y gravedad de las exacerbaciones (Tabla II). Hay que tener en cuenta que la mejoría de la disnea y/o de la tolerancia al esfuerzo no siempre se correlaciona con los cambios espirométricos, pero sí parecen relacionarse mejor con la disminución del atrapamiento aéreo y de la hiperinsuflación pulmonar[16].

Todas las guías establecen que los BD de acción prolongada, tanto anticolinérgicos (LAMA) como agonistas β-2 adrenérgicos (LABA), administrados de forma inhalada, constituyen la piedra angular del tratamiento de la EPOC. Se recomienda su utilización en todos los enfermos sintomáticos con EPOC, bien solos o en asociación. Las teofilinas han pasado a ser consideradas fármacos de segunda línea, debido a su escaso margen de seguridad y a su elevado número de efectos adversos.

Broncodilatadores de acción corta

El anticolinérgico bromuro de ipratropio y los β-2 adrenérgicos de acción corta (salbutamol y terbutalina) son fármacos eficaces en el control rápido de los síntomas. Los estudios existentes demuestran que el tratamiento de base pautado con BD de corta duración ha quedado superado por la mayor eficacia y comodidad de administración de los BD de acción prolongada. No obstante, aún persisten normativas que recomiendan la utilización de BD de corta duración para el tratamiento de mantenimiento de la EPOC. Los datos disponibles en la actualidad son contundentes al indicar sólo su empleo a demanda cuando, de forma circunstancial, exista deterioro sintomático.

Broncodilatadores de acción prolongada

Los BD de acción prolongada han supuesto un importante avance en el tratamiento de la EPOC al liberar a los pacientes de la necesidad de administrarse los broncodilatadores cada seis horas para conseguir un efecto sostenido sobre su función pulmonar y capacidad de ejercicio[17]. En los últimos años han aparecido un buen número de estudios clínicos prospectivos, con la inclusión de un número elevado de enfermos[3,8,9,18] que han venido a confirmar el papel básico de los BD de acción prolongada en el manejo de la EPOC. Estos fármacos, no sólo son capaces de mejorar la limitación al flujo aéreo, principal característica de la EPOC, sino que también modifican otras dimensiones relevantes de esta enfermedad, como calidad de vida, tolerancia al esfuerzo y exacerbaciones. El efecto sobre la pérdida progresiva de función pulmonar y sobre la supervivencia es menos evidente.

Existen dos familias de BD de acción prolongada, los anticolinérgicos, representados por tiotropio y, en un futuro cercano, por aclidinium, y los β-2 adrenérgicos, que son formoterol, salmeterol y, próximamente, indacaterol.

Anticolinérgicos de larga duración (LAMA)

Los anticolinérgicos han sido considerados tradicionalmente el tratamiento broncodilatador de elección en la EPOC. Los avances en el estudio de los receptores muscarínicos de las vías aéreas llevaron al desarrollo de fármacos con acción más específica y prolongada. El bromuro de tiotropio es un anticolinérgico de acción específica M3 (semivida de 35 horas), que presenta una disociación muy rápida de los receptores M2, lo que se traduce en una acción broncodilatadora prolongada que permite una única administración diaria.

A modo de resumen, los hallazgos más significativos de los múltiples estudios controlados y comparativos que se han ido publicando en estos años con tiotropio y que avalan su papel terapéutico en la EPOC son los siguientes[6,8]:

- Función respiratoria: aumento significativo del FEV_1 (190 ml-19% en el FEV_1 valle) y de la FVC (670 ml-27%). La mejora en el FEV_1 valle (antes de la siguiente dosis) demuestra la capacidad para mantener la broncodilatación durante 24 horas. Este valor es muy importante ya que refleja la persistencia de la broncodilatación durante todo el día y la noche, sin las oscilaciones que se observan al administrar BD de acción corta. El incremento de la FVC es paralelo al observado en la capacidad inspiratoria, lo que indica una disminución de la hiperinsuflación y una mejoría en la mecánica respiratoria con importante alivio de la sensación de disnea.
- Capacidad de ejercicio: el tratamiento con tiotropio produce un incremento significativo de la capacidad de ejercicio al disminuir la hiperinsuflación dinámica causada por la obstrucción respiratoria en los pacientes con EPOC.

  Exacerbaciones: disminución significativa del número de agudizaciones y hospitalizaciones respecto de placebo e ipratropio.

Los resultados del estudio *Understanding the potential long term impacts on function with tiotropium* (UPLIFT)[8] constituyen el avance más reciente y más importante en el conocimiento del curso clínico de la EPOC a largo plazo. Se trata de un ensayo clínico de 4 años de duración con más de 6.000 pacientes, multicéntrico, aleatorizado, de grupos paralelos y doble ciego que comparaba tiotropio con otra medicación habitual de la EPOC, excluidos los anticolinérgicos. Los resultados del estudio UPLIFT muestran que, aunque la tasa de caída FEV_1 no se modificaba por efecto de tiotropio, ésta se aproximaba al descenso normal que experimenta un sujeto sin EPOC. Los pacientes tratados con tiotropio mejoraron la función pulmonar de forma sostenida durante los 4 años de seguimiento. Esta mejoría del FEV_1 se acompañó de una reducción en el riesgo de padecer exacerbaciones (14%, $p < 0{,}001$), de una mejoría en los cuestionarios de CVRS y de un impacto favorable en la supervivencia. El estudio ha confirmado el buen perfil de seguridad del fármaco, ya que se ha puesto de manifiesto una reducción de la comorbilidad de origen cardiovascular y respiratorio.

Es importante destacar que la respuesta al tiotropio no es igual en todos los pacientes. Tashkin y Kesten[19] han definido a los pacientes respondedores y no respondedores al tiotropio, y en estudios a un año observaron una mejoría media en el FEV_1 valle de 212 ml en los respondedores frente a los 94 ml de media en los no respondedores. No obstante, tiotropio demostró en ambos grupos mejoras significativas en síntomas y calidad de vida. Como se verá más adelante en la propuesta de tratamiento dirigido, esta observación se suma a las existentes con otros fármacos que justifican el tratamiento personalizado o individualizado de la EPOC basado en perfiles de respuesta clínica.

En definitiva, por su eficacia clínica, facilidad de administración y excelente perfil de seguridad, el tiotropio constituye la primera línea de tratamiento sintomático de la EPOC en cualquier nivel de gravedad.

β-2 adrenérgicos de acción prolongada (LABA)

Los LABA actúan produciendo broncodilatación por estímulo simpático bronquial,

aunque se describen también otros efectos, como la inhibición de la aparición de mediadores quimiotácticos de la inflamación y la mejoría del transporte mucociliar. Se han comercializado dos LABA, formoterol y salmeterol, que difieren en su rapidez de acción (formoterol actúa de forma más rápida y, en ese aspecto, es similar a salbutamol) y en la curva dosis respuesta, más favorable a formoterol, lo que permite un manejo más flexible (característica muy estudiada en pacientes con asma). Ambos broncodilatadores se administran cada 12 horas por vía inhalada y pueden producir un aumento en el FEV_1 del orden del 10-15% y mejorías clínicas y estadísticamente significativas en las puntuaciones de las escalas de CVRS[20,21]. Los trabajos de O´Donnell y cols.[22] han demostrado que el salmeterol puede mejorar la capacidad inspiratoria, el ejercicio máximo, el consumo de oxígeno y la ventilación al ejercicio. En suma, puede mejorar la actividad muscular respiratoria durante el ejercicio al disminuir la hiperinsuflación dinámica. Diversos estudios han demostrado un descenso en el número de exacerbaciones con formoterol y salmeterol. La gran mayoría de estudios publicados con LABA están realizados con las combinaciones con GCI y se hará referencia a ellos en el apartado correspondiente. El avance más reciente en este campo lo representa indacaterol, un nuevo LABA, de 24 horas de duración, que ha mostrado una potencia broncodilatadora superior a formoterol, con mejoría de síntomas y de calidad de vida[23].

El efecto broncodilatador de los LABA o de los LAMA se puede complementar con la adición de otro BD que tenga un mecanismo de acción diferente. En pacientes con EPOC moderada o grave se debe ensayar la asociación de broncodilatadores para lograr conseguir el máximo beneficio sin aumentar los efectos adversos. La asociación de un LABA con tiotropio consigue mayor efecto broncodilatador que el empleo individual de cada uno de estos fármacos[24]. No existe información suficiente para recomendar uno u otro LABA en el tratamiento de la EPOC ni para indicar, de entrada, un LABA o un LAMA.

Teofilinas

Una revisión de los estudios disponibles controlados con placebo, llevada a cabo por la Cochrane Library, ha mostrado su eficacia como fármaco broncodilatador, aunque depende de las dosis empleadas[25]. Además, en un estudio más reciente, el empleo de teofilinas también se asoció con una mejoría en la CVRS y en el número de exacerbaciones. Sin embargo, la eficacia de las teofilinas es inferior a la de los LABA y los LAMA y, por otra parte, sus importantes efectos adversos determinan un estrecho margen de dosificación. Estos hechos hacen que, en la actualidad, sean considerados fármacos de tercera línea en el tratamiento de la EPOC[1,2].

Antiinflamatorios

La inclusión del concepto de inflamación en la definición de la EPOC ha despertado el interés por la utilización de fármacos que puedan contrarrestar los potenciales efectos nocivos de la inflamación desencadenada por el tabaco y que puede persistir incluso tras dejar de fumar.

Glucocorticoides inhalados (GCI)

La gran eficacia de los GCI en el tratamiento del asma hizo que se probara su utilidad en la EPOC, pese a la escasa evidencia científica acerca de que puedan ejercer alguna acción terapéutica antiinflamatoria sobre las células más directamente implicadas en la patogenia de esta enfermedad. Los neutrófilos, contrariamente a lo que ocurre con los eosinófilos, son células que se mantienen muy insensibles a la acción de estos fármacos. Pese a este efecto limitado sobre el sustrato inflamatorio de la enfermedad, un buen número de estudios han demostrado que los GCI y, sobre todo, las combinaciones GCI-LABA, pueden aportar efectos beneficiosos en pacientes con unas determinadas características.. Los GCI han demostrado, en estudios aleatorizados, a doble ciego,

controlados con placebo y con un número elevado de pacientes, que tienen un efecto favorable, ya que reducen las exacerbaciones y mejoran los síntomas y la calidad de vida de los pacientes con EPOC moderada y grave e historia de agudizaciones frecuentes. De forma resumida, los datos más importantes que pueden extraerse de los diferentes estudios publicados son los siguientes:

- Efecto sobre la progresión de la enfermedad: la utilización de GCI en la EPOC no ha demostrado tener influencia clara en la progresión de la enfermedad ni en la mortalidad en los ensayos clínicos realizados con este objetivo en distintas poblaciones de pacientes con EPOC, con distinto nivel de afectación del FEV_1 y diferente hábito tabáquico[26,27].
- Exacerbaciones: más consistente es el efecto de los GCI en reducir el número y la gravedad de las agudizaciones, especialmente en pacientes con una función pulmonar más alterada demostrada por un $FEV_1 < 50\%$ del teórico[28].
- CVRS: el tratamiento con GCI es capaz de frenar el deterioro en el estado de salud de los pacientes[26].
- Neumonías: los estudios TORCH[9], INSPIRE[29] y metaanálisis posteriores pusieron de manifiesto un riesgo aumentado de neumonías en pacientes con EPOC tratados con fluticasona, bien sola, bien en combinación con salmeterol[30,31]. Aunque pudiera ser un efecto dependiente de la dosis (1.000 µg al día), también se describe que pueda tratarse de un efecto derivado de las características de este GCI ya que los estudios con budesonida y la combinación budesonida y formoterol no han mostrado incremento en el número de neumonías[32].
- Dosis: no existe evidencia suficiente de que dosis elevadas de GCI tengan una mayor eficacia clínica en la EPOC que dosis más bajas. Tampoco podemos olvidar que la administración de GCI a dosis altas de forma indefinida en pacientes con EPOC, en su mayoría de edad avanzada y con comorbilidad, no está exenta de riesgo de efectos adversos, tanto locales como sistémicos (neumonías, osteoporosis). Estudios realizados con la combinación fluticasona/salmeterol (FSC) a dosis de 250/50 µg cada 12 horas aportan resultados superponibles a los encontrados con dosis de 500/50 µg, por lo que no puede recomendarse una dosis sobre la otra[33,34]. Sin embargo, la aparición de efectos secundarios, como neumonía y osteoporosis, en pacientes en tratamiento crónico con fluticasona a dosis elevadas hace razonable ensayar la reducción de dosis hasta el mínimo posible, aunque también en este aspecto no disponemos de evidencias que nos indiquen cómo, cuándo y de qué manera evaluar la respuesta.
- Recomendaciones de las guías: las distintas normativas de tratamiento de la EPOC siguen recomendando la utilización de GCI a dosis elevadas (800 µg/12 h de budesonida, 500 µg/12 h de fluticasona) en pacientes con $FEV_1 < 50\%$ y agudizaciones frecuentes (más de dos por año)[1,2,12,13]. Sin embargo, como ya se ha mencionado, este aspecto probablemente será objeto de revisión en próximas publicaciones de estas guías, y es esperable que se produzcan modificaciones en el sentido de recomendar dosis más bajas.

También, y pese a lo indicado en las guías, lo cierto es que un aspecto crucial al evaluar la eficacia del tratamiento con GCI en la EPOC es conocer las características de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos, ya que se conoce desde hace mucho tiempo que la mayor eficacia clínica del tratamiento con GCI en la EPOC dependerá de la presencia o no de lo que se ha dado en llamar "rasgos asmáticos"[5,6] (Tabla I y Fig. 3).

Combinaciónes de β-2 adrenérgico de larga duración y glucocorticoides inhalados

La incorporación en un mismo inhalador de un LABA como salmeterol o formoterol y

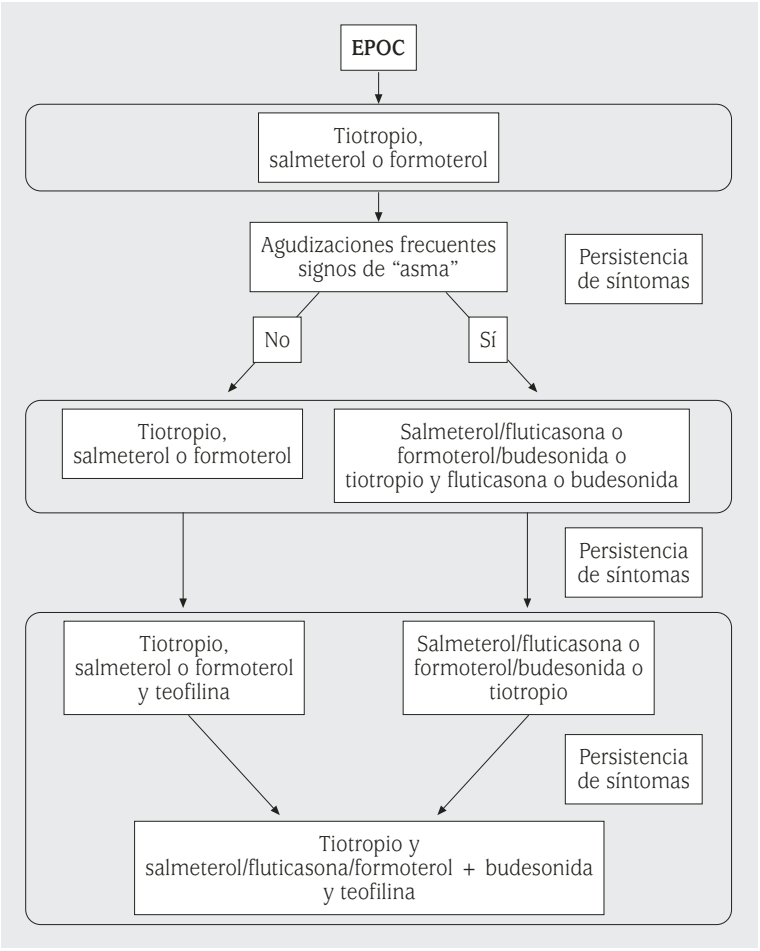


FIGURA 3. Esquema de una propuesta de tratamiento de la EPOC.

de un GCI (fluticasona, budesonida, beclometasona extrafina) supuso, en su momento, un importante avance en el control del asma. Posteriormente, estas combinaciones se han ido incorporando al arsenal terapéutico de la EPOC hasta el punto de que la mayoría de los ensayos que han intentado demostrar la eficacia de los GCI en estos pacientes se han realizado con las combinaciones. De forma resumida, los datos más importantes que pueden extraerse de los diferentes estudios publicados son los siguientes:

- Función pulmonar: en un grupo de pacientes con EPOC moderada-grave (FEV_1 < 50 % del teórico), el tratamiento combinado budesonida/formoterol (BFC) logró un incremento del FEV_1 sobre placebo del 15 %[35]. El estudio TRISTAN, realizado con la combinación fluticasona/salmeterol (FSC) consiguió un efecto similar sobre los datos de función pulmonar[36]. Los diferentes trabajos publicados muestran que el efecto sobre la función pulmonar es equivalente en las dos combinaciones.
- Exacerbaciones: un resultado consistente en todos los trabajos a largo plazo es la reducción de la frecuencia de exacerbaciones. Por ejemplo, en el estudio de Szafrasnki y cols.[35], los pacientes tratados con BFC presentaron un tiempo medio hasta la primera agudización de 254 días, comparado con 96 días del grupo placebo (p =

0,006) y, de la misma forma, en el estudio de Caverley y cols.[36] (TRISTAN), FSC logró una reducción del 25 % en el número de agudizaciones durante un año de seguimiento.

Hay que destacar aquí el estudio *Towards a revolution in COPD health* (TORCH)[9] en el que se incluyeron más de 6.000 pacientes con un período de seguimiento de 3 años. Su objetivo principal fue el conocimiento del impacto de la combinación FSC sobre la mortalidad de la EPOC. Los resultados fueron que esta combinación redujo la mortalidad en un 2,6 % respecto al grupo placebo, lo que no resultó estadísticamente significativo ($p = 0,052$). Asimismo, se encontraron mejorías en la función respiratoria y la calidad de vida, así como una reducción del número de exacerbaciones. En cuanto a la seguridad, se confirmaron datos obtenidos en otros estudios sobre un aumento de la incidencia de neumonías en los grupos tratados con dosis elevadas de GCI.

Los hallazgos de diversos estudios realizados con las combinaciones puede explicarse por la diferente selección de los pacientes. Así, que TORCH[9] no lograra un efecto significativo sobre la supervivencia puede justificarse por la exclusión de enfermos con prueba broncodilatadora positiva (reversibilidad media de sólo el 3,7 %). Por lo tanto, los resultados favorables de este estudio (exacerbaciones, CVRS, síntomas) explican el efecto a largo plazo de la combinación FSC en los pacientes menos susceptibles de ser respondedores a los GCI. Por el contrario, otro estudio más reciente que compara FSC con salmeterol sólo en pacientes con EPOC grave ($FEV_1 < 50\%$) sin ser excluyente el test broncodilatador (reversibilidad media del 7 %)[37] muestra una reducción significativa del 35 % durante un año en la tasa de agudizaciones moderadas o graves con FSC. En el mismo sentido, en un trabajo reciente se demostró cómo el tratamiento con FSC, a dosis de 250/50 µg cada 12 horas, producía un aumento del área bajo la curva de 6 horas del FEV_1, que era más del doble en pacientes reversibles (1,98 l/h en la semana 8) que en irreversibles (0,74 l/h), lo que aporta más evidencia de la diferente respuesta a los GCI al tratamiento combinado según la respuesta a la prueba broncodilatadora[38]. En la misma línea, disponemos ya de trabajos que muestran el efecto de la asociación entre combinaciones GCI/LABA y tiotropio[39,40]. El estudio CLIMB, realizado con BFC, muestra una reducción del 62 % en la frecuencia de exacerbaciones[41].

Todos estos hallazgos, y algunos más, van servirnos para apoyar las propuestas de tratamiento individualizado que se comentarán más adelante. Como adelanto, un estudio detallado de los ensayos clínicos realizados, entrando en análisis de subgrupos de pacientes, permite extraer, como conclusiones prácticas, las siguientes[5,6]:

a) Los pacientes que presentan alguna de las siguientes características: eosinofília periférica y/o en el esputo, antecedentes de asma y/o atopia, agudizaciones frecuentes, prueba broncodilatadora positiva o sibilancias como signo guía, son susceptibles de presentar una buena respuesta a los GCI, sea cual sea su función pulmonar.

b) Pacientes con EPOC que no presentan las anteriores características obtendrán un beneficio clínico marginal con el uso de GCI añadidos a BD de larga duración y aumentará el riesgo de efectos adversos potencialmente graves.

c) Cuando se indiquen los GCI en EPOC, deberán administrarse siempre asociados a un BD β-2 adrenérgico de larga duración.

d) No existe evidencia de que las dosis altas de GCI proporcionen mayor eficacia que dosis inferiores, pero algunos efectos adversos pueden ser dependientes de la dosis. Se debe adaptar la dosis a la respuesta obtenida y emplear, preferiblemente, dosis intermedias.

Roflumilast

Es el primer antiinflamatorio oral diseñado para actuar sobre la inflamación asociada a la EPOC. Roflumilast reduce la actividad de la fosfodiesterasa 4 (PDE4), una enzima impor-

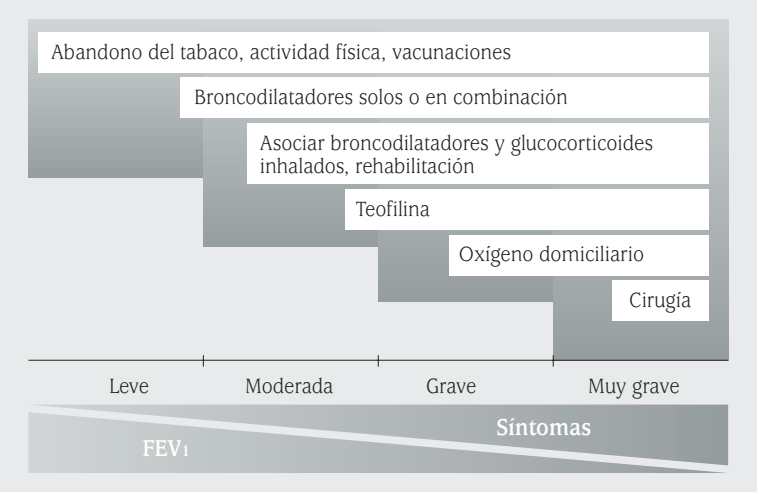


FIGURA 4. Esquema de tratamiento de la EPOC SEPAR-ALAT.

tante en la patogénesis de la EPOC. Recientemente ha recibido la aprobación de la agencia reguladora europea para el tratamiento de mantenimiento de la EPOC grave (FEV_1 postbroncodilatador de menos del 50 % del teórico) asociada a bronquitis crónica en pacientes adultos con historia de exacerbaciones frecuentes y siempre añadido al tratamiento con broncodilatadores[42,43].

Otros tratamientos farmacológicos: mucolíticos e inmunomoduladores

La mayoría de normativas indican que no existe evidencia suficiente para recomendar el uso generalizado los mucolíticos en el tratamiento de la EPOC[1,2].

El fármaco más utilizado es la n acetil cisteína (NAC) que, pese a ser reconocido clásicamente como mucolítico, ejerce una importante acción antioxidante a la que se le ha dado valor terapéutico. El estudio BRONCUS[44] puso de manifiesto una reducción significativa en la frecuencia de agudizaciones en pacientes tratados con NAC comparado con placebo, pero sólo en el subgrupo que no recibía tratamiento concomitante con GCI. No hubo diferencias significativas en la caída de la función pulmonar, medida por el FEV_1 entre los pacientes tratados con NAC o con placebo. Otro estudio chino (PEACE)[45] demostró una reducción significativa del 25 % en la frecuencia de agudizaciones con carbocisteína frente a placebo. La mayoría de pacientes no recibían tratamiento con BD de larga duración o GCI.

Los inmunomoduladores, entre ellos el AM3, se han utilizado con el objetivo prioritario de prevenir las agudizaciones. Aunque en algún estudio se describe efecto positivo sobre CVRS y un metaanálisis con limitaciones muestre efecto sobre intensidad y duración de síntomas, son necesarios estudios de más larga duración para poder comprobar el posible efecto en la prevención de agudizaciones[46].

TRATAMIENTO ESCALONADO SEGÚN LAS GUÍAS

Tanto la guía SEPAR-ALAT[1] como el consenso GOLD[2], establecen una pauta de tratamiento escalonada, determinado por el grado de severidad de la enfermedad (FEV_1 e insuficiencia respiratoria) y por la sintomatología referida por el paciente. Aunque, como se ha explicado, las diferencias entre las normativas no son de gran magnitud, la representación gráfica del tratamiento escalonado sirve para ponerlas de manifiesto[10,11] (Figs. 2 y 4). El tratamiento se inicia con un BD de acción prolongada, añadiendo otro de familia diferente en caso de no control de los síntomas. En etapas más evolucionadas se valora la introducción de las com-

binaciones de LABA y GCI, la teofilina y medidas no farmacológicas como oxigeno domiciliario, ventilación no invasiva y cirugía. La rehabilitación ocupa un lugar importante ya desde estadios moderados.

NUEVOS ESQUEMAS DE TRATAMIENTO: DEL TRATAMIENTO ESCALONADO AL TRATAMIENTO DIRIGIDO

El tratamiento escalonado en función del valor del FEV_1 que proponen las guías actuales puede verse desplazado y superado por un tratamiento individualizado o "a la carta" en función de las características clínicas con las que se presenta la enfermedad en cada paciente[5,6]. Cierto es que no existen todavía evidencias suficientes que avalen todas las propuestas que se comentan a continuación, pero cada vez es mayor el número de estudios que, de una u otra forma, van justificando una aproximación terapéutica en este sentido.

Formas clínicas de la EPOC

En una primera etapa y en un esfuerzo de síntesis, y siempre desde un punto de vista clínico y práctico, podemos identificar cinco patrones o tipos básicos de EPOC que pueden ser de utilidad a la hora de enfocar el tratamiento:

1º. Tipo A o enfisema.
2º. Tipo B o bronquitis crónica.
3º. Tipo C o enfisema con afectación bronquial crónica (mixto).
4º. Tipo D o fumador con asma crónica.
5º. Tipo E o asma con bronquitis crónica.

Entrar en un estudio detallado de cada forma clínica escapa de los objetivos de este capítulo; no obstante, la tabla 1 nos resume las principales características que tendrían los pacientes con estos patrones clínicos. Para poder incluir a un paciente en uno u otro tipo, utilizaremos herramientas como la historia clínica, que nos orientará por los antecedentes de asma y atopia en la infancia y juventud, la intensidad de la exposición al tabaco, la frecuencia de las agudizaciones y los síntomas guía, entre otros. Pero, para clasificar a un paciente con EPOC en alguno de estos tipos clínicos, también es preciso realizar una serie de exploraciones complementarias. La espirometría, además del diagnóstico, proporciona una medida de la gravedad y, además, la prueba broncodilatadora nos orientará sobre la posible respuesta a los GCI. Otras pruebas funcionales, como la medida de volúmenes pulmonares y la difusión de CO, ayudan a conocer el grado de hiperinsuflación y de enfisema. La radiografía de tórax permite descartar complicaciones y valorar la intensidad del enfisema. La analítica sanguínea indica si existen poliglobulia o anemia, alteraciones inmunológicas o eosinofilia periférica (marcador de una posible respuesta a los GCI). El análisis de esputo puede revelar la presencia de colonización bronquial. La medición del estado nutricional da también una pista sobre la gravedad y el pronóstico. La capacidad de ejercicio, medida por la prueba de caminar de 6 minutos, es un buen indicador pronóstico y forma parte de la evaluación multidimensional propuesta en el BODE. Por último, cada vez se reconoce más la utilidad de la evaluación de la EPOC mediante la tomografía computarizada; mediante esta técnica se puede identificar la presencia de bronquiectasias y medir la intensidad del enfisema y, tal vez, en el futuro incluso pueda ser utilizada como un marcador de la evolución de la enfermedad y de la respuesta a determinados tratamientos.

Propuesta de tratamiento

Una propuesta de tratamiento de la EPOC, dirigido según las características del paciente ha sido ya publicada por Miravitlles[4,5]. Los resultados de ensayos clínicos aparecidos con posterioridad dan más vigencia a esta iniciativa de cambio sobre lo vigente en guías clínicas a día de hoy y complementa lo aconsejado en estas normativas (Tabla 3).

Desde un punto de vista práctico, el esquema de tratamiento farmacológico dirigido de la EPOC puede quedar de esta forma:

1. El tratamiento inicial en todo paciente con EPOC sintomática se basa en la administración de un BD de larga duración (LAMA

TABLA 3. **Indicación de diversos grupos farmacológicos en los distintos tipos de pacientes con EPOC.**

Características	Tipo A Enfisema	Tipo B Bronquitis crónica	Tipo C Enfisema/ bronquitis crónica	Tipo D Fumador con asma crónica	Tipo E Asma/ bronquitis crónica
BD de corta duración	+ +	+ +	+ +	+ + +	+ + +
LABA	+ +	+ + +	+ +	+ + +	+ + +
LAMA	+ + +	+ + +	+ + +	+ +	+ +
CI	–	+	+	+ + +	+ +
Teofilinas	+ +	+ +	+ +	+	+
Mucolíticos	–	+	+	–	+
Antibióticos	–	+	+ +	–	+

BD: broncodilatadores; LABA: β_2-adrenérgicos de larga duración; LAMA: anticolinérgicos de larga duración; CI: corticoides inhalados; + : escasa evidencia de su eficacia, indicado en algunas situaciones; + + : eficaz, indicado como tratamiento de segunda línea o asociado a otro más activo; + + + : muy eficaz, indicado como tratamiento de primera línea; –: no evidencia de su eficacia o evidencia de su falta de eficacia, no indicado.

Tomada con permiso de Miravitlles[5].

o LABA). Mantener hoy en día el tratamiento con BD de corta duración como primera opción en pacientes sintomáticos, aunque sean leves, es de difícil justificación. El único argumento que podría esgrimirse para mantener el uso de BD de corta duración como primer escalón en el tratamiento, a pesar de su menor eficacia y efectividad, es el de su menor coste. Sin embargo, estudios de coste y efectividad han demostrado que el mayor coste de los fármacos de larga duración queda compensado por su eficacia superior, sobre todo por la reducción del número de agudizaciones y hospitalizaciones[47].

2. Si la respuesta clínica no se considera satisfactoria, se puede combinar un LABA con tiotropio para lograr un efecto aditivo[48]. En este sentido, en un estudio reciente de corta duración, la combinación de dos broncodilatadores –formoterol y tiotropio– consiguió un efecto broncodilatador significativamente superior al conseguido con la combinación FSC[49]. La próxima comercialización de indacaterol, un LABA de 24 horas de duración, hace más atractiva, si cabe, esta propuesta de tratar la EPOC con BD de una sola administración diaria (tiotropio más indacaterol)[23].
3. La teofilina es el siguiente fármaco broncodilatador a añadir en el tratamiento broncodilatador de la EPOC. La adición de teofilina a un tratamiento con salmeterol ha demostrado tener un efecto aditivo. No existen estudios que evalúen el efecto de añadir teofilina a la combinación de tiotropio más salmeterol o formoterol, pero es de esperar también un cierto efecto aditivo, fruto del distinto mecanismo de acción. Sin embargo, es importante resaltar que se desconoce la efectividad a largo plazo de esta combinación y, lo que puede ser aún más importante, su seguridad. Por este motivo, debe reservarse para pacientes más graves, que permanezcan con síntomas limitantes a pesar del tratamiento con BD inhalados de larga duración, y es preciso un seguimiento cuidadoso por la

posibilidad de interacciones medicamentosas y efectos adversos.

4. Normalmente, los pacientes que no experimentan una mejoría suficiente con la asociación de dos BD de acción prolongada serán enfermos graves, generalmente con un FEV_1 < 40 % del teórico. En estos casos, si los enfermos sufren más de dos episodios de agudización al año, estará justificada la adicción de GCI. Es importante señalar que los pacientes que sean candidatos a recibir GCI deberán recibir siempre tratamiento broncodilatador asociado, pero no a la inversa.
   La próxima aparición en el mercado de roflumilast, un antiinflamatorio oral no esteroide de la clase de los inhibidores de la fosfodiesterasa-4 (PDE-4), abre un abanico de nuevas posibilidades de combinaciones terapéuticas. Se administra en una única dosis diaria y va a estar indicado en pacientes con EPOC grave (FEV_1 < 50 %) con historia de exacerbaciones frecuentes y siempre asociado a BD de acción prolongada[42,43].
5. En los pacientes más graves se puede ensayar el uso de tiotropio más la combinación de GCI y LABA. Un estudio reciente ha demostrado que, en pacientes graves, la adicción de FSC al tratamiento con tiotropio era capaz de mejorar la función pulmonar, la CVRS y reducir los ingresos hospitalarios por EPOC y por cualquier causa, aunque no conseguía una reducción de las agudizaciones más allá de la conseguida con tiotropio solo[50]. Por el contrario, el efecto de una mayor disminución en las exacerbaciones por la triple combinación si se muestra en un estudio con tiotropio y BFC (CLIMB)[41]. Los pacientes más sintomáticos, sobre todo limitados en sus actividades matutinas[51], parece que podrían beneficiarse también de la combinación BFC, posiblemente por las características del formoterol[52].
6. En los pacientes en los que, a pesar de la gravedad de su función pulmonar (FEV_1 < 50 % del teórico), no presentan agudizaciones frecuentes y tienen una prueba broncodilatadora negativa, puede ser suficiente el tratamiento con tiotropio más salmeterol o formoterol o, mejor, indacaterol cuando éste ya esté comercializado. En caso de precisar una intensificación del tratamiento, se puede ensayar la adición de teofilina o de roflumilast como alternativa al GCI. El último escalón del tratamiento será la combinación de todos los grupos terapéuticos.
7. El grupo de pacientes moderados-graves con agudizaciones frecuentes son los que se podrían beneficiar de un tratamiento con un mucolítico o n acetil cisteína-NAC- por vía oral o con un inmunomodulador, aunque la evidencia existente es aún insuficiente.

En conclusión, el conocimiento que se tiene de la EPOC está cambiando y estos avances tienen que traducirse en una mejora en el abordaje diagnóstico y en el terapéutico, que deben ir dirigidos a definir bien las formas clínicas e ir buscando y adaptando el tratamiento adecuado más eficiente a cada enfermo concreto y a cada momento evolutivo de la enfermedad. Para finalizar, recordar que la EPOC está causada por el humo del tabaco y que la medida más eficaz para prevenir la EPOC y para frenar su progresión continúa siendo actuar sobre el factor etiológico, esto es, conseguir el abandono del hábito tabáquico. Las guías insisten en la necesidad del tratamiento del tabaquismo en todo paciente con EPOC, que abarca desde la educación y la intervención mínima basada en el consejo médico, hasta el tratamiento farmacológico con terapia sustitutiva con nicotina o con fármacos que actúan sobre la dependencia tabáquica como el bupropión y la vareniclina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Peces-Barba G, Barberà JA, Agustí A, Casanova C, Casas A, Izquierdo JL, et al. Guía Clínica SEPAR-ALAT de diagnóstico y tratamiento de la EPOC. Arch Bronconeumol. 2008; 44: 271-81.

2. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. Am J Respir Crit. Care Med. 2007: 176: 532-55 (www.goldcopd.org). update 2009.
3. Soler-Cataluña JJ, Martínez García MA. Impacto de los estudios de eficacia y mortalidad (TORCH y UPLIFT) en el tratamiento broncodilatador de la EPOC. Arch Bronconeumol. 2009; 45 (Supl 5): 14-20.
4. Soriano JB, Davis KJ, Coleman B, Visick G, Mannino D, Pride NB The proportional Venn diagram of obstructive lung disease. Chest. 2003; 124: 474-81.
5. Miravitlles M. Tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Med Clín (Barc). 2005; 125: 65-74.
6. Miravitlles M. Tratamiento individualizado de la EPOC: una propuesta de cambio. Arch Bronconeumol. 2009; 45 (Supl 5): 27-34.
7. Wilt TJ, Niewoehner D, MacDonald R, Kane RL. Management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review for a clinical practice guideline. Ann Intern Med. 2007; 147: 639-63.
8. Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2008; 359: 1543-54.
9. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2007; 356: 775-89.
10. De Lucas Ramos P, Rodríguez González-Moro JM, López Martín S. Controversias farmacológicas reflejadas en las guías y normativas nacionales e internacionales Arch Bronconeumol. 2005; 41 (Supl 2): 32-7.
11. de Lucas Ramos P, López Martín S, Rodríguez González-Moro JM. EPOC: normativas, guías, vías clínicas... Arch Bronconeumol. 2004; 40(Supl 1): 9-15
12. J Molina París, JM Rodríguez González-Moro. Programa integral de control de la EPOC en Madrid (PRICE). Ars XXI Madrid 2008.
13. Celli BR, MacNee W and committe members. Standard for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. Eur Respir J. 2004; 23: 932-46.
14. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Chronic obstructive pulmonary disease. National clinical guideline on management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. Thorax. 2004; 59 (Suppl 1): 1-232.
15. O'Donnell DE, Aaron S, Bourbeau J, Hernandez P, Marciniuk DD, Balter M, et al. Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease – 2007 update. Can Respir J. 2007; 14 (Suppl B): B5-32.
16. Calverley P. Breathlessness during exercise in COPD: How do the drugs work? Thorax. 2004; 59: 455-457
17. Tashkin DP, Cooper CB. The role of long-acting bronchodilators in the management of stable COPD. Chest. 2004; 125: 249-59.
18. Rodríguez González-Moro JM, Lucero S, de Lucas Ramos P Estudio UPLIFT: perspectivas futuras. Arch Bronconeumol. 2008; 44 (Supl 2): 39-48.
19. Tashkin D, Kesten S. Long-term treatment benefits with tiotropium in COPD patients with and without short-term bronchodilator responses. Chest. 2003; 123: 1441-9.
20. Jones PW, Bosh TK. Quality of life changes in COPD patients treated with salmeterol.Am J Respir Crit Care Med. 1997; 155: 1283-9.
21. Dahl R, Greefhorts LAPM, Nowak D, Nonikov V, Byrne AM, Thompson MH, et al.Inhaled formoterol dry powder versus ipratropium bromide in chronic obstructivepulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2001; 164: 778-84.
22. 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.
23. Dahl R, Chung KF, Buhl R, Magnussen H, Nonikov V, Jack D, et al., on behalf of the INVOLVE (INdacaterol: Value in COPD: Longer Term Validation of Efficacy and Safety) Study Investigators Efficacy of a new once-daily long-acting inhaled b2-agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD. Thorax. 2010; 65: 473-9.
24. Cazzola M, Materab MG, O'Donnell KM. Association of β2-adrenergic agonists and tiotropium: is the combination justified? Arch Bronconeumol. 2005; 41 Supl 2: 24-31.
25. Ram FS, Jones PW, Castro AA, et al. Oral theophylline for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2002; (4): CD003902.

26. Burge PS, Calverley PM, 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. BMJ. 2000; 320: 1297-303.
27. Pauwels RA, Löfdahl C-G, 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.
28. Jones PW, Willits LR, Burge PS, Calverley PMA. Disease severity and the effect of fluticasone propionate on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations.Eur Respir J. 2003; 21: 68-73.
29. Wedzicha JA, Calverley PMA, Seemungl TA, Hagan G, Ansari Z, Stockley A, et al. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fl uticasone propionate or tiotropium bromide. Am J Respir Crit Care Med. 2008; 177: 19-26.
30. Singh S, Amin AV, Loke YK. Long-term use of inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease. A meta-analysis. Arch Intern Med. 2009; 169: 219-29.
31. Crim C, Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, et al. Pneumonia risk in COPD patients receiving inhaled corticosteroids alone or in combination: TORCH study results. Eur Respir J. 2009; 34: 641-7.
32. Sin DD, Tashkin D, Zhang X, Radner F, Sjöbring U, Thorén A, et al. Budesonide and the risk of pneumonia: a meta-analysis of individual patient data. Lancet 2009; 274: 712-9.
33. Bleecker ER, Emmett A, Crater G, Knobil K, Kalberg C. Lung function and symptom improvement with fluticasone propionate/salmeterol and ipratropium bromide/albuterol in COPD: response by beta-agonist reversibility. Pulm Pharmacol Ther. 2008; 21: 682-8.
34. Ferguson GT, Anzueto A, Fei R, Emmett A, Knobil K, Kalberg C. Effect of fluticasone propionate/salmeterol (250/50 µg) or salmeterol (50 µg) on COPD exacerbations. Respir Med. 2008; 102: 1099-108.
35. Szafranski 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.
36. Calverley P, Pawels 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 trial. Lancet. 2003; 361: 449-56.
37. Kardos P, Wencker M, Glaab T, Vogelmeier C. Impact of salmeterol/fluticasone propionate versus salmeterol on exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2007; 175: 144-9.
38. Bleecker ER, Emmett A, Crater G, Knobil K, Kalberg C. Lung function and symptom improvement with fluticasone propionate/salmeterol and ipratropium bromide/albuterol in COPD: response by beta-agonist reversibility. Pulm Pharmacol Ther. 2008; 21: 682-8.
39. Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, Maltais F, Bourbeau J, Goldstein R, et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Ann Intern Med. 2007; 146: 545-55.
40. Rabe KF, Timmer W, Sagkriotis A, Viel K. Comparison of a combination of tiotropium plus formoterol to salmeterol plus fluticasone in moderate COPD. Chest. 2008; 134: 255-62.
41. Welte T, Miravitlles M, Hernández P, Eriksson G, Peterson S, Polanowski T, Kessler R. Efficacy and Tolerability of Budesonide/Formoterol Added to Tiotropium in COPD Patients. ARRD 2009.
42. Fabbri LM, Calverley PM, Izquierdo-Alonso JL, Bundschuh DS, Brose M, Martínez FJ, Rabe KF; M2-127 and M2-128 study groups. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials. Lancet. 2009; 29; 374: 695-703.
43. Rabe KF. Roflumilast for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Expert Rev Respir Med. 2010 Jul 22. [Epub ahead of print]
44. Decramer M, Rutten-van-Molken M, Dekhuijzen PN, Trooster T, van Herwaarden CL, Pellegrino R, et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomised on NAV Cost-Utility Study, BRONCHUS): a randomised placebo-controlled study. Lancet. 2005; 365: 1552-60.
45. Zheng JP, Kang J, Huang SG, Chen P, Yao WZ, Yang L, et al. Effect of carbocisteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmo-

nary disease (PEACE study): a randomised placebo-controlled study. Lancet. 2008; 371: 2013-8.

46. Poole PJ, Black PN. Oral mucolytic drugs for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. BMJ. 2001; 322: 1271-4.
47. Rutten-van Mölken M, Oostenbrink JB, Miravitlles M, Monz BU. Modelling the 5-year cost-effectiveness of tiotropium, salmeterol and ipratropium for the treatment of COPD in Spain. Eur J Health Econ. 2007; 8: 123-35.
48. Van Noord JA, Aumann J-L, Janssens E, Smeets JJ, Verhaert J, Disse B, et al. Comparison of tiotropium once daily, formoterol twice daily and both combined once daily in patients with COPD. Eur Respir J. 2005; 26: 214-22.
49. Rabe KF, Timmer W, Sagkriotis A, Viel K. Comparison of a combination of tiotropium plus formoterol to salmeterol plus fluticasone in moderate COPD. Chest. 2008; 134: 255-62.
50. Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, Maltais F, Bourbeau J, Goldstein R, et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Ann Intern Med. 2007; 146: 545-55.
51. Rodríguez González-Moro JM, de Lucas Ramos P, Izquierdo Alonso JL, López-Muñiz Ballesteros B, Antón Díaz E, Ribera X, Martín A. Impact of COPD severity on physical disability and daily living activities: EDIP-EPOC I and EDIP-EPOC II studies Int J Clin Pract. 2009; 63: 742-50.
52. Partridge M et al. Benefit of budesonide/formoterol compared with salmeterol/fluticasone in COPD patients in the morning. AJRCCM 2009.

EXACERBACIONES EN LA EPOC: QUÉ REPRESENTAN Y CÓMO TRATARLAS

Juan José Soler-Cataluña, Miguel Ángel Martínez-García, Pablo Catalán Serra

RESUMEN

Una de las características inherentes a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es la existencia de exacerbaciones. Estos episodios de descompensación clínica, que anteriormente se consideraban epifenómenos de la enfermedad, son juzgados hoy como elementos clave en el curso natural de la EPOC por cuanto generan una gran carga asistencial y enormes costes, impactan de forma negativa sobre la calidad de vida de los pacientes, contribuyen de forma decidida a la progresión multidimensional de la enfermedad y, finalmente, condicionan su pronótico. Este cambio radical ha contribuido a que, tanto la prevención, como el tratamiento de la agudización, se consideren en la actualidad objetivos diana en el manejo de la EPOC. El presente capítulo revisa la trascendencia actual de la exacerbación de la EPOC desde una perspectiva multidimensional y actualiza las principales opciones terapéuticas, unas alternativas que deben ser utilizadas de acuerdo con la intensidad de la propia exacerbación y con la intención de conseguir, no sólo el éxito clínico inmediato, sino también la minimización de las repercusiones a medio-largo plazo.

INTRODUCCIÓN

El curso clínico de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se caracteriza por presentar episodios de inestabilidad clínica en los que se produce un empeoramiento mantenido de la sintomatología respiratoria cuya intensidad va más allá de la variabilidad diaria inherente a esta enfermedad. Estos episodios, que varían en gravedad, en duración y también en consecuencias, los denominamos exacerbaciones o agudizaciones. Durante décadas, estas descompensaciones clínicas fueron infravaloradas por la comunidad médico-científica por cuanto se pensaba que apenas tenían efecto sobre el deterioro de la función pulmonar, paradigma tradicional del concepto de historia natural de la enfermedad. Sin embargo, hoy sabemos que la EPOC es una enfermedad inflamatoria crónica compleja que, no sólo afecta a la vía aérea y al parénquima pulmonar, sino que también tiene repercusión extrapulmonar y estrechas relaciones con otras patologías concomitantes. Bajo este nuevo prisma de conocimiento, la percepción sobre la importancia de la exacerbación de la EPOC ha experimentado un cambio radical. En la actualidad sabemos que la exacerbación tiene enormes consecuencias económicas, impacta de forma negativa sobre el estado de salud de los pacientes y contribuye a la progresión multidimensional de la enfermedad, condicionando incluso el pronóstico[1-6] (Fig. 1).

Se estima que los pacientes con EPOC sufren, en promedio, entre 1 y 4 exacerbaciones anuales[7]. No obstante, existe una gran variabilidad interindividual, de tal suerte que algunos casos apenas presentan descompensaciones, mientras que otros las sufren de forma repetida. De hecho, según datos preliminares del estudio Eclipse[8], cerca de un tercio de los pacientes con EPOC grave no presentan agudizaciones, mientras que otros, incluso en etapas más iniciales de la enfermedad, las sufren con mucha frecuencia, sugiriéndose que incluso podrían formar parte de un fenotipo clínico especial (i.e. frecuentadores). Esta variabilidad, y algunos otros aspectos relacionados con la definición de la propia agu-

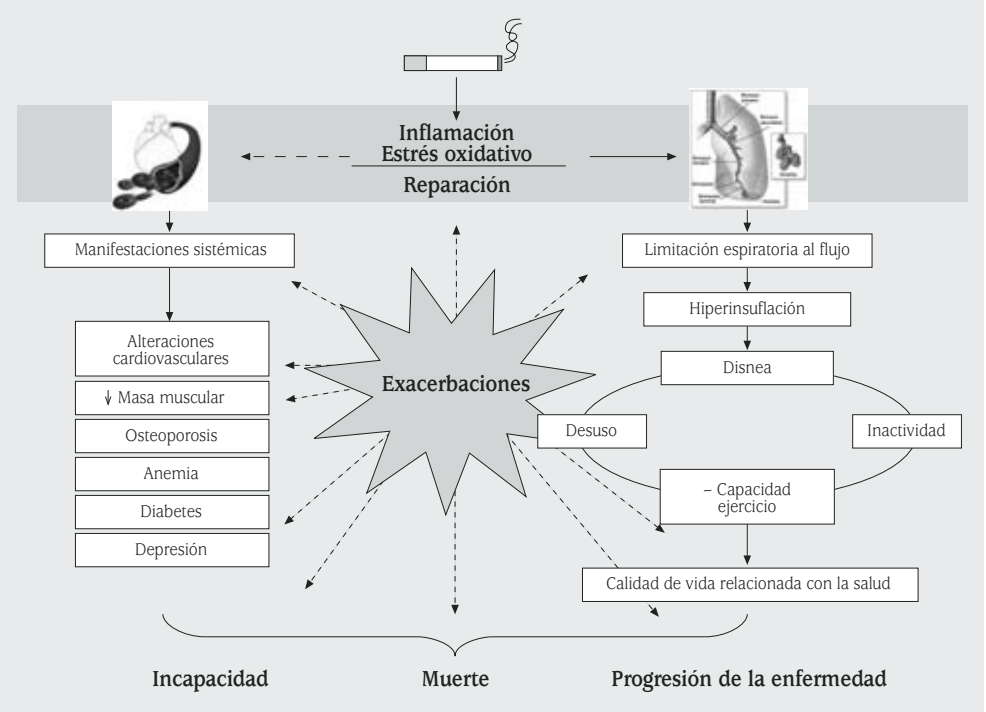


FIGURA 1. Impacto multidimensional de las exacerbaciones de la EPOC.

dización, condicionan la interpretación de los diferentes estudios. El presente capítulo está dedicado a revisar cuál es la trascendencia actual de la exacerbación de la EPOC, tanto para el paciente como para el sistema sanitario y la sociedad, evaluando en segundo lugar cuáles son las distintas alternativas terapéuticas.

TRASCENDENCIA DE LAS EXACERBACIONES

Impacto sobre el sistema sanitario

Desde el punto de vista epidemiológico, las exacerbaciones de la EPOC suponen una gran carga asistencial, especialmente durante los meses invernales. En España, la EPOC origina aproximadamente un 10-12 % de las consultas de medicina primaria y el 1-2 % de todas las visitas a urgencias médicas hospitalarias[9]. De ellas, aproximadamente el 40-50 % van a precisar ingreso hospitalario lo que supone, en términos generales, el 10 % de las hospitalizaciones de causa médica[9]. Estos episodios tienen una cierta predilección a aglutinarse durante los meses fríos del año, guardando una buena correlación con las tasas de infección viral por gripe[10]. Más allá del efecto de la temporalidad, se ha descrito una tendencia de las exacerbaciones a repetirse en racimos. Hurst y cols.[11], en un estudio sobre 297 pacientes con EPOC, encontraron que más de un tercio de los pacientes presentaban recurrencias, observándose la mayoría de éstas en un período muy corto de tiempo, inferior a las 8 semanas. Los autores no encontraron relación entre el tratamiento previo y la nueva agudización; sin embargo, todo apunta a que, algún factor predisponente o quizás un tratamiento incompleto, puede ser la razón de esta recurrencia[12].

Desde el punto de vista económico, las consecuencias de la agudización son considerables. En España, el coste directo de la EPOC se ha estimado entre los 750-1.000 millones de euros/año, de los que cerca del 60 % son

debidos a la agudización, más concretamente a la hospitalización que se deriva del fracaso terapéutico[13]. Según Miravitlles y cols.[14], el 63 % del coste de la exacerbación es atribuible al fracaso terapéutico, que redunda en nuevas visitas, repetición de fármacos y, especialmente, necesidad de hospitalización.

Impacto sobre el paciente

Tradicionalmente las exacerbaciones de la EPOC han sido entendidas como descompensaciones clínicas más o menos transitorias, cuya repercusión se limitaba a la duración del propio evento. Sin embargo, hoy sabemos que una proporción importante de pacientes no acaban de recuperarse por completo tras sufrir una agudización, apareciendo consecuencias tardías, tanto pulmonares como sistémicas (Fig. 1). La duración de la exacerbación es variable. Se ha descrito que el flujo espiratorio máximo (FEM) tarda una mediana de 6 días en recuperar los valores basales[15]. Sin embargo, a los 35 días, hasta un 25 % de pacientes siguen sin haber recuperado el FEM y un 14 % permanecen sintomáticos. Parker y cols.[16], en un estudio sobre 20 pacientes con exacerbaciones moderadas sin insuficiencia respiratoria, observaron que la mejoría en la disnea y en la hiperinsuflación fueron más marcados sobre el día 14 después de la exacerbación, produciéndose mejoras menos evidentes a partir de esa fecha. De nuevo, el tiempo de recuperación no fue uniforme, ya que hasta un 40 % de pacientes no se recuperaron por completo incluso después de 60 días. Desde el punto de vista fisiopatológico, existe muy poca información sobre cómo se produce la recuperación de la exacerbación y cuáles son sus efectos a largo plazo. En un estudio que analiza los cambios inflamatorios y la frecuencia de agudizaciones durante un periodo de 7 años[17], los pacientes con frecuentes exacerbaciones presentaron un aumento en el fibrinógeno plasmático a lo largo del tiempo. En otra serie se observó una vuelta a la normalidad de la mayoría de citocinas elevadas durante la exacerbación, aunque algunas persistieron elevadas[18]. Estos resultados sugieren la persistencia de una inflamación sistémica residual que podría aumentar con el tiempo, especialmente en aquellos que tienen repetidas exacerbaciones.

Actividades de la vida diaria, estado anímico y calidad de vida relacionada con la salud

En la actualidad existe un gran interés en conocer cuáles son las consecuencias de la enfermedad referidas por el propio paciente, los denominados *patient-reported outcomes* (PRO). En un encuesta telefónica destinada a conocer cuáles eran los PRO más relevantes, el aspecto más referido por los propios pacientes fue el impacto sobre las actividades de la vida diaria (AVD), que se produce durante la agudización, hasta tal punto que cerca de la mitad de los pacientes reconocían guardar cama o estar en el sillón durante la agudización, siendo incapaces de realizar sus AVD[19]. Las agudizaciones también tienen una fuerte influencia sobre el humor. De hecho, cerca de un 65 % de los encuestados referían alteraciones anímicas con una variedad de sentimientos negativos como depresión, irritabilidad, mal carácter, ansiedad, aislamiento, ira y culpabilidad. Una proporción significativa de estos casos ven condicionadas sus relaciones sociales y hasta un 27 % de los casos desean estar solos o se sienten muy frustrados[20]. Recientemente, se han observado cifras más elevadas de depresión descompensados. En un estudio prospectivo sobre 169 pacientes con EPOC a los que se les administró la escala de depresión del centro para estudios epidemiológicos (CES-D), los autores encontraron que la depresión aumenta de forma significativa tras sufrir una agudización, siendo ésta sensiblemente superior entre los casos que sufren frecuentes agudizaciones[21].

Todos estos cambios contribuyen de forma notable a empobrecer la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS). De hecho, numerosos trabajos han demostrado la existencia de una estrecha relación entre la frecuencia de

agudizaciones y el deterioro de la CVRS[2,22-24]. Inicialmente se desconocía si este empeoramiento era consecuencia directa de la agudización o, más bien, un epifenómeno que se vinculaba con la misma, es decir, que aquellos pacientes más graves y con peor CVRS tenían mayor predisposición a sufrir agudizaciones. Sin embargo, estudios longitudinales han podido comprobar que las exacerbaciones ejercen un efecto directo y acumulativo sobre la CVRS, efecto que se observa especialmente en aquellos casos que no recuperan su estado de salud por tener repetidas descompensaciones[2]. Las agudizaciones menos intensas, que sufre a menudo el paciente en su domicilio y no se registran, también se ha demostrado que alteran la CVRS. Langsetmo et al[24], empleando diarios de síntomas, observaron un descenso del 52 % en las puntuaciones del *St' George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ) entre los pacientes que precisaron asistencia médica y un empeoramiento del 43 % en aquellos que no documentaron la exacerbación. Conviene destacar que, en este estudio, cerca de dos tercios de las exacerbaciones las experimentó el paciente en su domicilio sin solicitar asistencia médica por lo que, en condiciones normales, no hubiesen sido documentadas.

Consecuencias extrapulmonares de la agudización

Durante la exacerbación se produce típicamente una amplificación de la respuesta inflamatoria, tanto local como sistémica[25]. Se ha postulado que la existencia de mayor inflamación sistémica tras la agudización podría explicar algunas de las manifestaciones extrapulmonares, especialmente las cardiovasculares. Muy recientemente, un grupo británico ha estudiado el riesgo de sufrir infarto de miocardio o ictus tras sufrir una agudización por EPOC a partir de una base de datos sobre 25.857 pacientes con EPOC[26]. La incidencia de infarto de miocardio e ictus fue de 1,1 y 1,4 por 100 pacientes y año, respectivamente. Se produjo un incremento de 2,27 (IC95 %: 1,1-4,7, p = 0,03) en el riesgo de infarto entre 1-5 días después de la agudización, un riesgo que fue disminuyendo progresivamente durante el tiempo. En este estudio también se constató un incremento del 1,26 (IC95 %: 1,0-1,6, p = 0,05) del riesgo de ictus entre los días 1-49 tras el episodio índice.

También se ha documentado que, aquellos pacientes que presentan más de una agudización al año, experimentan una mayor pérdida en la masa libre de grasa [-1,3 (,37) kg *vs* + 1,2 (3,1) kg] (p = 0,005)[27].

Progresión de la enfermedad

Tradicionalmente, el concepto de progresión de la enfermedad ha estado íntimamente ligado al deterioro progresivo del volumen espiratorio durante el primer segundo (FEV_1). En este sentido, varios estudios han demostrado que la presencia de exacerbaciones repetidas, especialmente en los fumadores activos, acelera la pérdida de función pulmonar, sugiriendo cierta interacción entre tabaquismo, infección respiratoria y progresión de la enfermedad[3,12]. No obtante, más allá del impacto sobre la tasa de caída del FEV_1, las exacerbaciones también pueden impactar de forma longitudinal sobre otras dimensiones de la enfermedad. Cote y cols.[4], en un estudio sobre 215 pacientes seguidos de forma prospectiva durante dos años en los que, de forma periódica, se fue evaluando el índice BODE, un índice multidimensional que incorpora la medida del índice de masa corporal (B), grado de obstrucción (O), disnea (D) y ejercicio (E), observaron que los pacientes que experimentaron agudizaciones tuvieron un deterioro significativo del índice BODE, mientras que los que no las sufrieron tampoco modificaron el BODE. Al revisar la influencia de la exacerbación sobre los diversos componentes del BODE, tanto el grado de disnea como la distancia recorrida en la prueba de los 6 minutos marcha empeoraron de forma significativa a lo largo del tiempo, lo que sugiere un efecto adicional de la exacerbación sobre la evolución temporal de otros dominios de la enfermedad.

Importancia pronóstica

Cada vez existe mayor evidencia de que las exacerbaciones graves pueden ser, por sí mismas, un factor de riesgo independiente de mortalidad[5,6]. En un estudio observacional con cinco años de seguimiento, nosotros observamos cómo la frecuencia de exacerbaciones aumentaba el riesgo de muerte con independencia de otras variables pronósticas[5]. En los pacientes que tenían 1 ó 2 exacerbaciones graves atendidas en el hospital (visitas a urgencias u hospitalizaciones), el riesgo de muerte se multiplicó por dos (IC95%: 1,01-3,98) y, en los frecuentadores (3 o más exacerbaciones al año), el riesgo de muerte aumentó por 4 (IC95%: 1,80-9,45) en relación a aquellos casos que no presentaron ninguna exacebación. La gravedad de la exacerbación también fue importante, puesto que los pacientes hospitalizados presentaron mayor mortalidad que los atendidos en urgencias sin ingreso. Estos resultados han sido de nuevo replicados en un segundo estudio observacional sobre 185 pacientes, comprobando en esta ocasión que el riesgo de muerte es independiente incluso del índice BODE[6].

Dada la importancia de estas agudizaciones graves, se ha propuesto que el número de estos eventos forme parte de escalas predictivas pronósticas multidimensionales. De hecho, la capacidad pronóstica del BODEx, un índice multidimensional similar al BODE donde se incorporan las exacerbaciones (Ex) en sustitución de la capacidad de ejercicio (E), fue similar a la del propio BODE[6]. En esta misma línea argumental, también ha sido propuesto el índice DOSE, otro índice multidimensional donde, además de la disnea, el grado de obstrucción y el hábito tabáquico, se propone incluir también las exacerbaciones[28].

MANEJO TERAPÉUTICO DE LA EXACERBACIÓN

Dada la importante repercusión que tienen las exacerbaciones de la EPOC, la prevención y tratamiento de las mismas se ha convertido en la actualidad en un asunto prioritario. Aunque la intensidad del tratamiento puede diferir en función de la gravedad de la agudización, en líneas generales existen parámetros comunes, tanto para las exacerbaciones ambulatorias como para las hospitalarias. En las figuras 2 y 3 se recoge un esquema de tratamiento ambulatorio y hospitalario de las exacerbaciones. En esta propuesta, y previamente al inicio del tratamiento, se recomienda valorar la gravedad de la exacerbación, considerando para ello, no sólo la intensidad de la propia agudización, sino también las características basales de los pacientes y la coexistencia de comorbilidad. En todos los casos, el tratamiento broncodilatador destinado al alivio inmediato de los síntomas se considera pivotal, mientra que el uso de antibióticos, corticoides, oxigenoterapia, ventilación mecánica asistida, rehabilitación respiratoria o el manejo de la propia comorbilidad, variarán según las características de la propia exacerbación. Una vez resuelta la agudización, el objetivo terapéutico pasa por evitar futuras recaídas y, para ello, la mejor opción pasa por optimizar el tratamiento que recibe el paciente durante la fase estable.

Broncodilatadores

Los broncodilatadores de acción corta, tanto los β_2-agonistas (salbutamol, terbutalina) como los anticolinérgicos de acción corta (ipratropio) (BDAC) siguen siendo hoy el tratamiento de elección de las exacerbaciones para aliviar los síntomas y mejorar la función pulmonar, a pesar de no disponer de ensayos clínicos con diseño placebo-controlado. Por este motivo, las principales normativas nacionales e internacionales recomiendan aumentar la dosis y/o la frecuencia de un BDAC como elemento esencial del tratamiento de la exacerbación[29,30]. La rapidez de acción de los β_2-agonistas de acción corta los convierte en los fármacos de primera elección. En el caso de que la respuesta clínica sea insuficiente se recomienda añadir anticolinérgicos inhalados de acción corta (ipratropio), a pesar de que una revisión de la Cochrane no demostró beneficios adicionales[31].

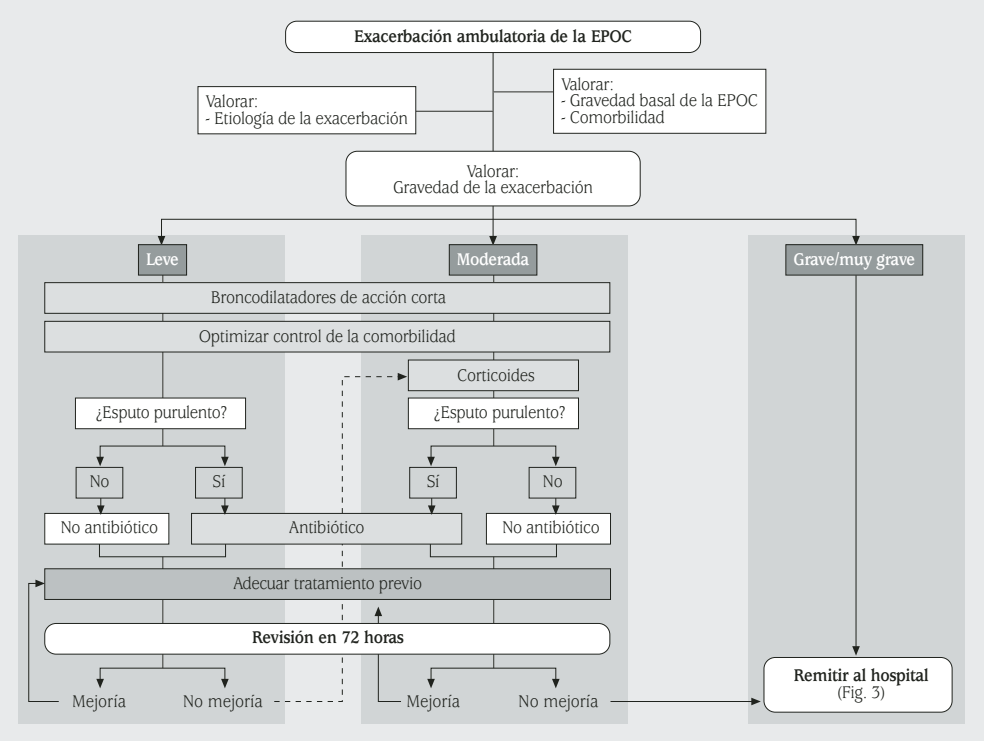


FIGURA 2. Tratamiento ambultario de la exacerbación de la EPOC.

Tampoco se han observado diferencias en el FEV_1 entre el uso de cartuchos presurizados con buena técnica inhalatoria, con o sin cámara espaciadora, y los nebulizadores[32].

Formoterol e indacaterol, este último de próxima comercialización en nuestro país, son β_2-agonistas de acción prolongada con comienzo de acción rápida, lo que les habilitaría para ser utilizados como tratamiento de la exacerbación. Sin embargo, su uso como medicación de rescate ha sido muy poco estudiado[33]. Las metilxantinas no se recomiendan de forma rutinaria durante las exacerbaciones de la EPOC, por cuanto su beneficio es escaso como terapia broncodilatadora y los efectos secundarios son significativos[34]. Sin embargo, recientemente se ha sugerido que estos fármacos, a dosis bajas, pueden ser útiles como antiinflamatorios, potenciando el efecto de los corticoides inhalados.

Tratamiento antiinflamatorio

Corticosteroides sistémicos

Según una revisión reciente de la Cochrane[35], el empleo de corticoides orales o parenterales reduce de forma significativa el fracaso terapéutico y acorta la duración de la estancia hospitalaria, mejora la función pulmonar y acelera la recuperación de los síntomas, aunque también un incremento significativo de los efectos adversos, especialmente hiperglucemia. En esta misma revisión sistemática, también se indica que la dosis óptima y la duración del tratamiento no se han podido establecer. Inicialmente se recomendaba el uso de dosis altas, administradas de forma endovenosa. Albert y cols.[36], en el primer ensayo clínico placebo-controlado, utilizaron 0,5 mg/kg/6 horas durante 3 días, mientras que 20 años más tarde, en el estudio más amplio realizado hasta la fecha, se emplearon 125 mg de metilprednisolona

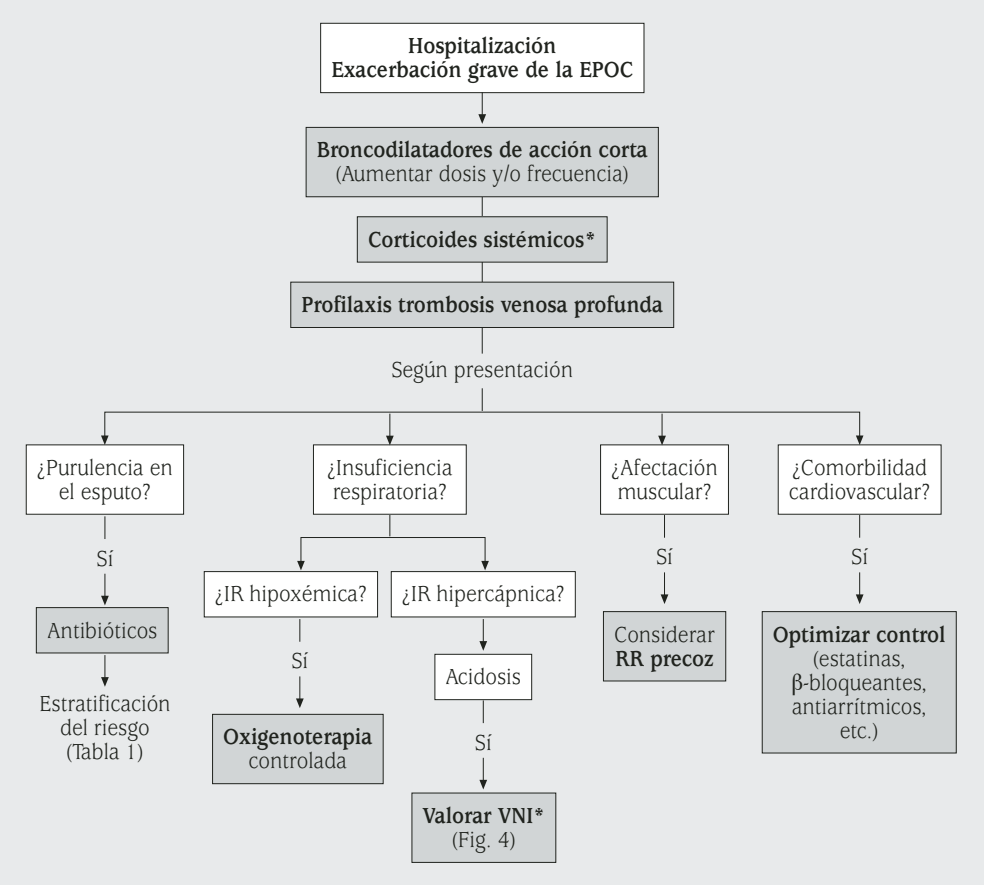


FIGURA 3. Tratamiento hospitalario de la exacerbación de la EPOC. IR: insuficiencia respiratoria; VNI: ventilación mecánica no invasiva. RR: rehabilitación respiratoria.

endovenosa cuatro veces al día durante 3 días, seguidos de una reducción progresiva de la dosis[37]. Aunque ambos estudios utilizaron dosis altas de corticoides parenterales, la administación oral de una menor dosis de prednisolona (30 mg) también ha demostrado efectos similares en pacientes graves hospitalizados por exacerbación no acidótica[38]. En medio ambulatorio, los corticoides orales a dosis medias (40 a 60 mg, al menos durante 10 días) también producen mejoría del FEV_1 y una disminución en la tasa de fracasos terapéuticos. Sobre la base de todos estos estudios, las principales normativas recomiendan el empleo de corticoides sistémicos en pacientes con EPOC grave, que presenten una exacerbación, y también en aquellos pacientes con EPOC leve o moderada, donde la respuesta terapéutica inicial no sea satisfactoria[29,30]. La dosis a utilizar no se ha precisado, no obstante, la pauta más frecuentemente recomendada es la de emplear 30-40 mg de prednisona o equivalente, durante no más de 2 semanas de tratamiento.

Corticosteroides inhalados

Tres estudios aleatorizados han evaluado el papel de los corticoides inhalados sobre la exacerbación de la EPOC[39-41]. El primero comparó la eficacia de la budesonida nebulizada (0,5 mg/mL; 2 mg dos veces al día durante 3

días) seguido de prednisolona oral (30 mg cada 12 horas) durante 7 días y placebo en pacientes graves hospitalizados con exacerbaciones moderadas-graves no acidóticas[39]. Comparado con placebo, el FEV_1 postbroncodilatador en los 3 primeros días de tratamiento mejoró más rápidamente en los grupos de tratamiento corticoideo, sin observar diferencias entre la budesonida o la prednisolona. La duración de la estancia hospitalaria y los efectos adversos fueron similares en los tres brazos. La hiperglucemia fue más frecuente en el grupo que recibió corticoides orales. Más recientemente, Gunen y cols.[40], han estudiado a 159 pacientes aleatorizados en tres grupos. El grupo I recibió tratamiento broncodilatador estándar, el grupo II añadía 40 mg de prednisolona a la terapia broncodilatadora y el grupo III recibió budesonida nebulizada (1.500 mg cuatro veces al día) junto al broncodilatador. La budesonida nebulizada, a altas dosis, fue tan eficaz y segura como la alternativa de la corticoterapia oral. El tercer estudio compara budesonida/formoterol inhalado (320/9 µg, cuatro veces al día, durante 2 semanas) con prednisolona (30 mg una vez al día) junto con formoterol (9 mg dos veces al día) en pacientes con agudizaciones ambulatorias atendidas en atención primaria, mediante un ensayo clínico aleatorizado doble ciego de no inferioridad. No se encontraron diferencias entre los dos grupos en función pulmonar, síntomas, calidad de vida, fracaso terapéutico, necesidad de medicación de rescate o efectos secundarios[41].

De todos estos estudios se deduce que el empleo de corticoides inhalados puede ser una alternativa a la pauta oral en el tratamiento de las exacerbaciones leve o moderadas, no acidóticas. Se precisan más estudios para evaluar el impacto a largo plazo de una estrategia, que podría tener menos efectos secundarios extrapulmonares.

Antibióticos

Se estima que, alrededor del 40-50 % de las exacerbaciones de la EPOC son de origen bacteriano. Sin embargo, algo más del 85 % de los pacientes con agudización reciben antibióticos, lo que comporta un sobreuso de estos fármacos, con el consiguiente riesgo de resistencias y mayor coste económico. Los gérmenes identificados con mayor frecuencia son *H. influenzae*, *S. pneumoniae* y *M. catarrhalis* aunque, en exacerbaciones graves, las enterobacterias y la *Pseudomonas aeruginosa* pueden ser relevantes. Diversos estudios han demostrado que los gérmenes aislados durante las exacerbaciones de la EPOC pueden diferir en función del grado de obstrucción basal[42]. En pacientes con EPOC leve-moderada, es decir, con un FEV_1 superior al 50 %, el cultivo de esputo es poco efectivo y en muchos casos no se aíslan microorganismos potencialmente patógenos, mientras que pacientes que presentan un deterioro funcional grave ($FEV_1 < 50\,\%$) tienen un riesgo 6 veces superior de sufrir una exacerbación asociada a *H. influenzae* o *P. aeruginosa* que los pacientes más leves. En pacientes con ventilación mecánica no invasiva, también se ha descrito una mayor proporción de pacientes con gérmenes gram-negativos, especialmente *Pseudomonas aeruginosa*, siendo la presencia de estos gérmenes un factor de riesgo para fallo de la ventilación no invasiva[43]. La posibilidad de infección por *P. aeruginosa* también debe considerarse, con independencia de la alteración funcional, en pacientes con EPOC que asocien bronquiectasias o que hayan recibido tandas repetidas de antibióticos en el último año.

El criterio utilizado para reconocer al paciente candidato al uso de estos fármacos es, fundamentalmente, clínico, atendiendo a los clásicos criterios de Anthonisen y cols.[44]. Según estos autores, los pacientes que presentan incremento de la disnea, aumento del volumen del esputo y purulencia del mismo son subsidiarios de tratamiento. Si únicamente se cumplen dos criterios, también están indicados para los pacientes graves, debiéndose individualizar en los otros casos. Las agudizaciones donde únicamente se cumple uno de los tres criterios, no son subsidiarias de antimicrobianos. De los tres síntomas cardinales

TABLA 1. **Pautas de tratamiento antibiótico empírico, según el tercer consenso sobre el uso de antimicrobianos en la agudización de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.**

Grupo	Definición	Microorganismos más probables	Antibiótico de elección	Alternativa	Duración del tratamiento
I (FEV_1 > 50 %)	Sin comorbilidad	*H. influenzae* *S. pneumoniae* *M. catarrhalis*	Amoxicilina-clavulánico	Quinolonas Cefditoreno	5-7 días
	Con comorbilidad	*H. influenzae* *S. pneumoniae* Enterobacterias	Moxifloxacino Levofloxacino	Amoxicilina-clavulánico	5-7 días
II (FEV_1 ≤50 %)	Sin riesgo de infección por *P. aeruginosa*				
	Con riesgo de infección por *P. aeruginosa*[1]	Los mismos + *P. aeruginosa*	Levofloxacino Ciprofloxacino	Betalactámico activo frente a *P. aeruginosa*[2]	10 días

[1]Se considera riesgo de infección por Pseudomona *cuando se han adminsitrado 4 o más tandas de antibióticos en el último año, [2]Cefepima, ceftazidima, piperacilina-tazobactam, imipenem o meropenem.*

Adaptado de la referencia 48, con permiso.

propuestos, el criterio que mejor predice la infección bacteriana es la purulencia en el esputo. Utilizando cultivos cuantitativos con cepillo protegido en pacientes con EPOC grave, un grupo de investigadores españoles han demostrado que la purulencia del esputo predice la presencia de bacterias a grandes concentraciones, con un valor predictivo positivo del 77 % y un valor predictivo negativo del 89 %[45]. De las revisiones sistemáticas que valoran la eficacia del tratamiento antibiótico en presencia de esputo purulento, la más reciente ha observado una reducción del riesgo de mortalidad [Riesgo relativo (RR): 0,23, Intervalo de confianza (IC) al 95 %: 0,10-0,52, con un número necesario de tratamientos (NNT) para evitar una muerte de 8 (IC95 %: 6-17)], una disminución del fracaso terapéutico [RR: 0,75; IC95 %: 0,63-0,90 con NNT de 3; IC95 % de 3 a 5] y de la persistencia de esputo purulento [RR: 0,51; IC95 %: 0,41-0,77; NNT de 8; IC95 %: 6 a 17][46].

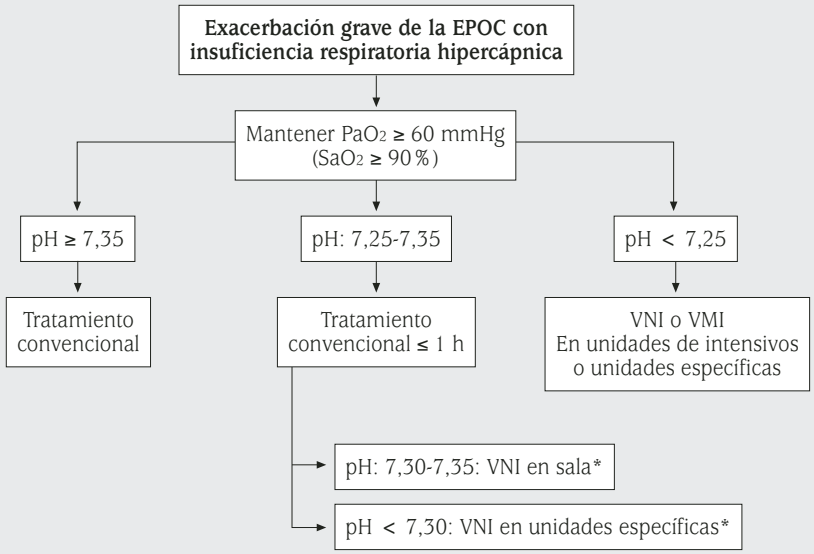
En los últimos años, la procalcitonina ha despertado un gran interés por su papel como marcador de infección bacteriana. Un estudio recientemente[47] ha mostrado cómo el tratamiento guiado por procalcitonina en las exacerbaciones de la EPOC redujo la prescripción de antibiótico (40 % *vs* 72 %, $p < 0,001$) y la exposición a antibiótico (RR: 0,56; IC95 %: 0,43-0,73) comparado con terapia estándar. Los resultados clínicos (proporción de exacerbaciones, hospitalizaciones y tiempo medio hasta la próxima hospitalización) fueron similares en ambos grupos durante 6 meses.

Una vez identificada la necesidad de tratar con antibióticos, éstos deberán ir dirigidos a cubrir los principales agentes causales de la exacerbación. Para ello, la mejor opción posible es adoptar una estrategia basada en la estratificación del riesgo (Tabla 1)[48].

Tratamiento de la insuficiencia respiratoria

Oxigenoterapia controlada

La administración de oxígeno suplementario se considera una de las piezas clave del tratamiento de la exacerbación que cursa con



**Iniciar la VNI de forma precoz, antes de las 4 horas.*

VNI: ventilación mecánica no invasiva; VMI: ventilación mecánica invasiva. SaO_2: saturación arterial de oxígeno.

FIGURA 4. Indicaciones de ventilación mecánica (invasiva y no invasiva) en la exacerbación de la EPOC. Tomado de referencia 29.

insuficiencia respiratoria[49]. El objetivo de la oxigenoterapia es alcanzar una presión parcial de oxígeno en sangre arterial (PaO_2) para prevenir la hipoxemia de amenaza vital y optimizar la liberación de oxígeno a los tejidos periféricos. En la práctica clínica, se deben administrar bajas concentraciones inspiratorias de oxígeno, bien 24 ó 28 %, mediante mascarillas de alto flujo tipo venturi o mediante gafas nasales a bajos flujos de 2-4 L/min. Esta estrategia produce un incremento modesto, pero efectivo, en la PaO_2, sin riesgo de inducir acidosis y/o hipercapnia significativa. Durante las exacerbaciones moderadas-graves se deberá realizar una gasometría arterial, antes y después de iniciar el tratamiento suplementario con oxígeno, especialmente si cursan con hipercapnia. Cerca de un 20 % de pacientes con exacerbación que acuden al hospital pueden desarrollar acidemia.

Ventilación mecánica asistida

En los casos en que existe un fracaso ventilatorio grave, con alteración del nivel de consciencia, disnea invalidante o acidosis respiratoria, a pesar del tratamiento médico optimo, se debe considerar el empleo de soporte ventilatorio[29,30]. La ventilación mecánica puede ser admnistrada de forma no invasiva (VNI) o invasiva (VI). La figura 4 recoge un algoritmo basado en la evidencia, que propone la normativa SEPAR-ALAT[29].

Ventilación mecánica no invasiva (VNI)

Una revisión sistemática basada en diferentes ensayos clínicos aleatorizados y controlados proporciona evidencia de que la VNI, junto con el tratamiento médico convencional, disminuye la mortalidad, la necesidad de intubación endotraqueal (por cada 5 pacientes tratados con VNI, uno de ellos evitará la intuba-

ción) y también reduce el fracaso terapéutico. Además, la VNI aumenta el pH, reduce la hipercapnia y la frecuencia respiratoria de forma precoz, acorta la estancia hospitalaria y disminuye las complicaciones asociadas al tratamiento[50].

Ventilacion invasiva

La VI debe considerarse en los casos en que se produzca acidemia y/o hipoxemia grave, junto con deterioro del estado mental[29,30]. Tradicionalmente se ha asumido que los pacientes con EPOC que precisan VI presentaban mortalidades muy elevadas, por lo que, en muchas ocasiones, su indicación podría ser controvertida. Sin embargo, datos consistentes sugieren que la mortalidad observada se sitúa alrededor del 20 %, una cifra incluso inferior a la observada para otras patologías sometidas a VI.

Rehabilitación respiratoria

Las actividades de la vida diaria se reducen enormemente durante las exacerbaciones de la EPOC, siendo variable el período de recuperación. Detrás de esta falta de actividad, existen numerosos factores, algunos emocionales y otros físicos, entre los que destaca el decondionamiento muscular. Bajo estas premisas, la rehabilitación respiratoria y, más específicamente, el entrenamiento de la musculatura periférica, podría ser de utilidad terapéutica. Una revisión reciente[51], sobre seis ensayos clínicos con 230 pacientes sometidos a rehabilitación pulmonar inmediata tras hospitalización, concluye que ésta reduce el riesgo de hospitalización subsiguiente (RR: 0,26; 0,12-0,54) y la mortalidad (0,45; 0,22-0,91) mejorando, además, la calidad de vida de estos pacientes y la capacidad de ejercicio. Los mismos resultados se han obtenido en un ensayo clínico muy reciente sobre 60 pacientes incluidos en un programa de RR ambulatorio tras el alta hospitalaria[52]. La proporción de reingresos durtante los tres meses de seguimientos fue del 33 % en el grupo de tratamiento convencional frente a un 7 % en los sometidos a RR (OR: 0,15; IC95 %: 0,03-0,72; p = 0,02).

Si bien la RR, en la mayoría de los estudios, se inicia tras la hospitalización, en algunos casos también se ha intentado durante la propia agudización. Trooster y cols.[53] han investigado la factibilidad y seguridad de realizar un programa de entrenamiento a resistencia del cuadriceps en un grupo de 40 pacientes hospitalizados por una agudización grave de su EPOC. Al mes del alta, los pacientes sometidos a entrenamiento mejoraron la resistencia del cuádriceps y la distancia recorrida en la prueba de los 6 minutos marcha. Una biopsia muscular realizada en un subgrupo de pacientes también demostró mejor *estatus* anabólico en los casos sometidos a entrenamiento, sin que se apreciaran indicios de mayor inflamación sistémica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Andersson F, Borg S, Jansson SA, Jonsson AC, Ericsson A, Prutz C, et al. The costs of exacerbatons in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Respir Med. 2002; 96: 700-8.
2. Bourbeau J, Ford G, Zackon H, Pinsky N, Lee J, Ruberto G. Impact on patients' health status following early identification of a COPD exacerbation. Eur Respir J. 2007; 30: 907-13.
3. 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.
4. Cote CG, Dordelly LJ, Celli BR. Impact of COPD exacerbations on patient-centered outcomes. Chest. 2007; 131: 696-704.
5. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 2005; 60: 925-31.
6. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Sánchez L, Perpiñá M, Román P. Severe exacerbations and BODE index: two independent risk factors for death in male COPD patients. Respir Med. 2009; 103: 692-9.
7. Miravitlles M, Guerrero T, Mayordomo C, Sánchez-Agudo L, Nicolau F, Segú JL and 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.

8. Lomas DA, Silverman EK, Edwards LD, Locantore NW, Miller BE, Horstman DH, Tal-Singer R. Serum surfactant protein D is steroid sensitive and associated with exacerbations of COPD. Eur Respir J. 2009; 34: 95-102.
9. Soler JJ, Sánchez L, Latorre M, Alamar J, Román P, Perpiñá M. The impact of COPD on hospital resources: the specific burden of COPD patients with high rates of hospitalization. Arch Bronconeumol. 2001; 37: 375-81.
10. Otero I, Blanco M, Montero C, Valiño P, Verea H. Características epidemiológicas de las exacerbaciones por EPOC y asma en un hospital general. Arch Bronconeumol. 2002; 38: 256-62.
11. Hurst JR, Donaldson GC, Quint JK, Goldring JJP, Baghai.Ravary R, Wedzicha J. Temporal clustering of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2009; 179: 369-74.
12. Soler-Cataluña JJ, Rodríguez-Roisin R. Frequent chronic obstructive pulmonary disease exacerbators: how much real, how much fictitious? COPD. 2010; 7 (4): 276-84.
13. Soler JJ. Coste de la infección en la EPOC. Rev Esp Quimioterap. 2004; 17 (1): 11-4.
14. Miravitlles M, Murio C, Guerrero T, Gisbert R. Costs of chronic bronchitis and COPD. A one year follow-up study. Chest. 2003; 123: 784-91.
15. Seemungal TAR, Donaldson GC, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am j Respir Crit Care Med. 2000; 161: 1608-13.
16. Parker CM, Voduc N, Aaron SD, Webb KA, O'Donnell DE. Physiologic changes during symptom recovery from moderate exacerbation of COPD. Eur Respir J. 2005; 26: 420-8.
17. Donaldson GC, Seemungal TAR, Patel IS, Lloyd-Owen SS, Bhowmik A, Wilkinson TMA, et al. Airway and systemic inflammation and decline in lung function, in chronic obstructive pulmonary disease. Chest. 2005 ; 128 : 1995-2004.
18. Groenewegen KH, Dentener MA, Wouters EFM. Longitudinal follow-up of systemic inflammation after acute exacerbations of COPD. Respir Med. 2007; 101: 2409-15.
19. Miravitlles M, Anzueto A, Legnani D, Forstmeier L, Fargel M. Patient's perception of exacerbation of COPD – the PERCEIVE study. Respir Med. 2007; 101: 453-60.
20. Kessler R, Stähl E, Vogelmeir C, Haughmey J, Trudeau E, Löfdahl C-G, et al. Patient undestainding, detection, and experience of COPD exacerbations. An observational, interview-based study. Chest. 2006; 130: 133-42.
21. Quint JK, Baghai-Ravary R, Donaldson GC, Wedzicha JA. Relationship between depression and exacerbations in COPD. Eur Respir J. 2008; 32: 53-60.
22. 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.
23. Miravitlles M, Ferrer M, Pont A, Zalacain R, Alvarez-Sala JL, Masa F, et al. Effect of exacerbations on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a 2 year follow up study. Thorax. 2004; 59: 387-95.
24. Langsetmo L, Platt RW, Ernst P, Bourbeau J. Underreporting exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in a longitudinal cohort. Am J Respir Crit Care Med. 2008; 177: 396-401.
25. Hurst JR, Perera W, Wilkinson TM, Donaldson GC, Wedzicha JA. Systemic and upper and lower airway inflammation at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2006; 173: 71-8.
26. Donaldson GC, Hurst JR, Smith CJ, Hubbar RB, Wedzicha JA. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Chest. 2010; 137: 1091-7.
27. Hopkinson NS, Tennant RC, Dayer MJ, Swallow EB, Hansel TT, Moxham J, et al. A prospective study of decline in fat free mass and skeletal muscle strength in chronic obstructive pulmonary disease. Resp Res. 2007; 8: 25.
28. Jones RC, Donaldson GC, Chavannes NH, Kida K, Dickson-Spillmann M, Harding S, et al. Derivation and validatin of a composite index of severity in chronic obstructive pulmonare disease- the DOSE index. Am J Respir Crit Care Med. 2009; 180: 1189-95.
29. Peces-Barba G, Barberà JA, Agustí A, Casanova C, Casas A, Izquierdo JL, et al. Guía clínica SEPAR-ALAT de diagnóstico y tratamiento de la EPOC. Arch Bronconeumol. 2008; 44: 271-81.

30. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. GOLD executive summary. Am J Respir Crit Care Med. 2007; 176; 532-55.

31. McCrory DC, Brown CD. Anti-cholinergic bronchodilators versus beta2-sympathomimetic agents for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2002; CD003900.

32. Turner MO, Patel A, Ginsburg S, FitzGerald JM. Bronchodilator delivery in acute airflow obstruction. A meta-analysis. Arch Intern Med. 1997; 157: 1736-44.

33. Malolepszy J, Boszormenyi NG, Selroos O, Larsso P, Brander R. Safety of formoterol Turbuhaler at cumulative dose of 90 microg in patients with acute bronchial obstruction. Eur Respir J. 2001; 18: 928-34.

34. Barr RG, Rowe BH, Camargo CA, Jr. Methylxanthines for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: meta-analysis of randomised trials. BMJ. 2003; 327: 643.

35. Walters JA, Gibson PG, Wood-Baker R, Hannay M, Walters EH. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2009 (1): CD001288.

36. Albert RK, Martin TR, Lewis SW. Controlled clinical trial of methylprednisolone in patients with chronic bronchitis and acute respiratory insufficiency. Ann Intern Med. 1980; 92: 753-8.

37. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, Collins D, Gross NJ, Light RW, Anderson P, Morgan NA. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. N Engl J Med. 1999; 340: 1941-7.

38. Davies L, Angus RM, Calverley PM. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. Lancet. 1999; 354: 456-60.

39. Maltais F, Ostinelli J, Bourbeau J, Tonnel AB, Jacquemet N, Haddon J, et al. Comparison of nebulized budesonide and oral prednisolone with placebo in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. Am J Respir Crit Care Med. 2002; 165: 698-703.

40. Gunen H, Hacievliyagil SS, Yetkin O, Gulban G, Mutly LC, In E. The role of neublized budesonide in the treatment of exacerbations of COPD. Eur Respir J. 2007; 29: 660-7.

41. Stallberg B, Selroos O, Vogelmeier C, Andersson E, Ekstrom T, Larsson K. Budesonide/formoterol as effective as prednisolone plus formoterol in acute exacerbations of COPD: a double-blind randomised, non-inferiority, parallel-group, multicentre study. Respir Res. 2009; 10: 11.

42. Miravitlles M, Espinosa C, Fernández-Laso E, et al. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbatins of COPD. Chest. 1999; 116: 40-6.

43. Ferrer M, Ioanas M, Arancibia F, Marco MA, de la Bellacasa JP, Torres A. Microbial airway colonization is associated with noninvasive ventilation failure in exacerbation of chronic obstructive pumonary disease. Crit Care Med. 2005; 33 (9): 2003-9.

44. 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.

45. Soler N, Agustí C, Angrill J, Puig de la Bellacasa J, Torres A. Bronchoscopic validation of the significance of sputum purulence in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 2007; 62: 29-35.

46. Ram FS, Rodriguez-Roisin R, Garcia-Aymerich J, Granados AN, Barnes NC. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2006; 19(2): CD004403.

47. Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R, Leuppi J, Miedinger D, Müller C, et al. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD. A randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. Chest. 2007; 131: 9-19.

48. Miravitlles M, Monsó E, Mensa J, Aguarón Pérez J, Barberán J, Bárcena etal. Tratamiento antimicrobiano de la agudización de la EPOC: Documento de consenso 2007. Arch Bronconeumol. 2008; 44: 100-8.

49. Soler-Cataluña JJ, Rodríguez-Roisin R. Management of COPD exacerbations. En: Clinical management of chronic obstructive pulmonary disease. Vol 222. Second Edition. Informa Healthcare; 2007.

50. Lightowler JV, Wedzicha JA, Elliott MW, Ram FS. Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. BMJ. 2003; 326: 185-7.
51. Puhan M, Scharplatz M, Troosters T, Walters EH, Steurer J. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2009; (1): CD005305.
52. Seymour JM, Moore L, Jolley CJ, Ward K, Creasey J, Steier JS, et al. Outpatient pulmonary rehabilitation following acute exacerbations of COPD. Thorax. 2010; 65: 423-8.
53. Troosters T, Probst VS, Crul T, Pitta F, Gayan-Ramírez G, Decramer M, Gosselink R. Resistance training prevents deterioration in quadriceps muscle function during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2010; 181: 1072-7.

OXIGENOTERAPIA. INDICACIONES Y CONTROVERSIAS. VENTILACIÓN MECÁNICA EN LA EPOC

José Mª Echave-Sustaeta, Ricardo García Luján

RESUMEN

Los pacientes con EPOC grave y muy grave representan alrededor del 5% del total de pacientes con EPOC y el 80% de los que utilizan oxigenoterapia continua domiciliaria (OCD).

La OCD demostró, en 2 estudios realizados hace 30 años, mejorar la supervivencia de los pacientes con EPOC e hipoxemia grave o hipoxemia moderada con repercusión tisular. También parece tener beneficios sobre la calidad de vida, disnea, capacidad de ejercicio, funciones cognitivas; es posible que reduzca las exacerbaciones y ha demostrado ser coste-eficiente. Algunas guías recomiendan su utilización en los pacientes sin hipoxemia pero con desaturaciones nocturnas o con el esfuerzo, pero con dudas para definir los que se beneficiarían, el modo de ajustarlo y los beneficios a largo plazo. Los beneficios de la OCD se basan en una adecuada indicación, corrección de la hipoxemia, seguimiento, cumplimiento y duración del tratamiento.

La EPOC supone la primera causa de ventilación mecánica domiciliaria (VMD), lo que contrasta conque, aunque se han publicado numerosos estudios controlados y no controlados, no existen indicaciones definitivas sobre su empleo. Un solo estudio y recientemente encontró mejoría de la supervivencia. Es muy importante comprobar que la ventilación mecánica corrige la hipoventilación nocturna y parece prometedora la ventilación mecánica de alta intensidad. Los datos disponibles orientan a su utilidad en un subgrupo de pacientes: motivados; hipercapnia importante y/o desproporcionada para el FEV_1 y/o incrementada por el oxígeno; episodios frecuentes de fallo ventilatorio crónico agudizado con acidosis y/o imposibilidad de *weaning* tras una exacerbación; desaturaciones nocturnas con un flujo de oxígeno con el que corrige en vigilia y obesidad u otra alteración restrictiva de pared acompañante.

OXIGENOTERAPIA. INDICACIONES Y CONTROVERSIAS

INTRODUCCIÓN

A pesar de que los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) grave y muy grave representan alrededor del 5% del total de pacientes con EPOC[1], suponen la parte más importante de los gastos asociados a esta enfermedad. La EPOC supone cerca del 80% de los pacientes en oxigenoterapia continua domiciliaria (OCD)[2] y ésta representa un coste económico muy importante para los diferentes sistemas nacionales de salud. Más aún teniendo que el porcentaje de indicaciones incorrectas en función de las recomendaciones de las guías es alto, incluso en poblaciones de EPOC muy grave controladas por neumólogos puede llegar al 22%[3].

BENEFICIOS DE LA OCD

Debe recordarse que los beneficios de la OCD se basan en una adecuada indicación, seguimiento del tratamiento, corrección de la hipoxemia, seguimiento y duración del tratamiento[4-8].

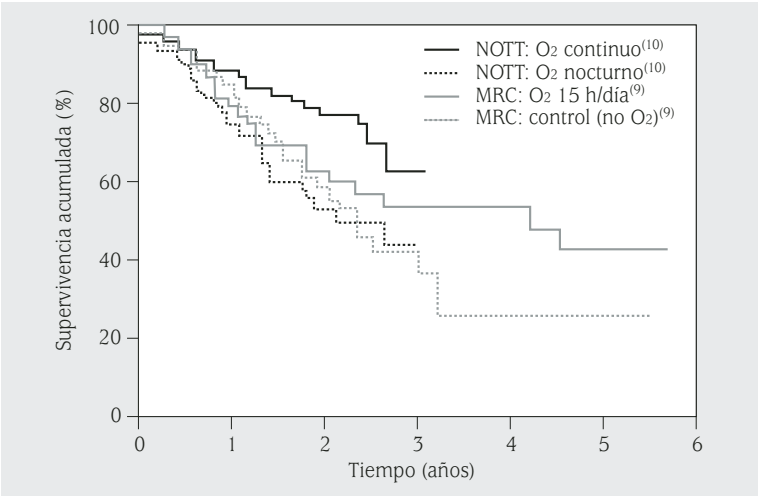


FIGURA 1. Supervivencia acumulada de los pacientes con hipoxemia severa en los estudios MRC[9] y NOTT[10].

Mortalidad

Hipoxemia severa

Solo dos ensayos clínicos randomizados realizados hace 30 años: el *Medical Research Council Trial* (MRC)[9] y el *Nocturnal Oxygen Therapy Trial* (NOTT)[10] han evaluado el efecto de la OCD en la mortalidad en pacientes con EPOC e hipoxemia grave, ambos demostraron un incremento de la supervivencia en el grupo que recibió OCD (Fig. 1).

En el MRC[9] se comparó OCD al menos 15 horas/día vs. no OCD en un grupo de 87 pacientes con EPOC grave, hipoxemia severa, hipercapnia y cor pulmonale, todos menores de 70 años. A los 3 años la mortalidad en el grupo de OCD fue de un 45,2 % *vs.* 66,7 % en el grupo control. Los grupos no empezaron a mostrar diferencias en supervivencia hasta 500 días de tratamiento. En el NOTT[10], 203 pacientes fueron randomizados a recibir OCD continua (media de 17,7 horas/día), *vs.* OCD nocturna (media de 12 horas/día). La mortalidad en el grupo de OCD continua fue significativamente inferior: 11,9 *vs.* 20,6 % a los 12 meses y 22,4 *vs.* 40,8 % a los 24 meses.

De ambos estudios se concluyó que la utilización de OCD superior a 15 horas/día mejora la supervivencia en los pacientes severamente hipoxémicos (PaO_2 inferior a 55 mmHg o entre 55 y 59 mmHg en presencia de cor pulmonale y/o hematocrito superior al 55 %), y que la utilización continua es mejor que la nocturna. Sin embargo, los mecanismos por los que el oxígeno mejora la supervivencia no se comprenden con claridad. Esto se ha considerado desde entonces una verdad irrefutable, pero no se debe olvidar que fueron realizados en una población que difícilmente representa la heterogeneidad de los pacientes con EPOC, en un momento en el que el tratamiento farmacológico y no farmacológico de la EPOC estable y de las exacerbaciones era muy diferente del actual (véanse otros capítulos de este *Manual*) y no se consideraron factores que ahora se consideran muy relevantes, como el índice de masa corporal, comorbilidades, frecuencia de exacerbaciones, etc. Un meta-análisis reciente subrayaba que estos problemas podrían cuestionar la aplicabilidad actual de dicha información[11].

En cualquier caso, parece claro que la población de pacientes con EPOC beneficiarios de la OCD no está cerrada y, para futuros estudios, deberían considerarse nuevas aproximaciones[12].

El único punto discrepante en este aspecto es un análisis reciente de la base de datos del estudio NETT[3], en el que, en el grupo randomizado al tratamiento médico, la utilización de OCD fue un factor de riesgo independiente de la mortalidad (HR: 1,36; IC95 %, 1,02-2,10).

Si la OCD contribuyó a una mortalidad precoz o fue sólo un marcador de más gravedad es difícil de dilucidar en función de los datos.

Hipoxemia moderada

El papel de la OCD sobre la supervivencia en pacientes con EPOC e hipoxemia moderada, que no cumplen los criterios de OCD de los estudios anteriores, fue evaluado en otros dos estudios[13,14]. En el trabajo más importante[13], 135 pacientes con EPOC y PaO_2 entre 56 y 65 mmHg que no presentaban hipertensión pulmonar ni policitemia, fueron randomizados a recibir OCD (utilización media de 13,5 horas/día), *vs.* no oxígeno. A los 3 años no encontraron diferencias en los 3 desenlaces evaluados: supervivencia, hemodinámica pulmonar y valores de gases arteriales en sangre. Una de las críticas fue la utilización de OCD sólo durante 13,5 horas/día.

Sin embargo, es posible que, en un subgrupo de pacientes con hipoxemia moderada y con otros datos de gravedad y/o repercusión tisular y/o comorbilidad, la OCD podría mejorar la supervivencia u otros desenlaces, pero esto deberá ser objeto de futuros estudios[12].

Hemodinámica pulmonar

Ni en MRC ni el NOTT evidenciaron una reducción de la presión de arteria pulmonar; sin embargo, el NOTT sí evidenció una reducción de las resistencias vasculares pulmonares asociadas a la utilización de OCD continua y, durante mucho tiempo, se ha postulado que esta mejoría de la hemodinámica pulmonar era la responsable del incremento de la supervivencia asociado al uso de la OCD, aunque no está demostrado.

Policitemia

En el MRC no hubo diferencias en la evolución del hematocrito; sin embargo, en el NOTT sí se observó una reducción del 7 % en el grupo de OCD continua. Diversos trabajos posteriores coinciden en demostrar una reducción de la policitemia asociado a la utilización de OCD[4-8].

Función pulmonar

No existe información que apoye que la OCD sea capaz de modificar la pendiente de caída del FEV_1 [4-8].

Funciones cognitivas y neuropsicológicas

Es bien conocido que la hipoxemia crónica afecta a las funciones cognitivas y puede producir un deterioro progresivo de las mismas. Diversos trabajos sugieren que, tras el inicio de la OCD, se produce una mejoría en las mismas, pero los datos disponibles son insuficientes.

Calidad de vida relacionada con la salud (CVRS)

El efecto de la OCD sobre la CVRS no está claro, aunque parece ser beneficioso. En el MRC[9] no se midió, y en el NOTT[11] se evidenció una mejoría en el *Sickness Impact Profile*. Trabajos más recientes[15] evidenciaron mejorías en el corto plazo en que se mantenían a los 6 meses, e incluso en pacientes sin criterios "habituales" de OCD en reposo, pero que presentaban desaturación con el esfuerzo. Es posible, además, que dependa de la fuente utilizada. Algunos trabajos utilizando fuentes estáticas han evidenciado ligeros deterioros o estabilidad y con fuentes portátiles mejorías significativas[16].

Disnea y capacidad de esfuerzo

La OCD mejora la disnea y la capacidad de ejercicio, tanto en los pacientes que desarrollan hipoxemia severa como en los que presentan hipoxemia moderada[17], disminuye la frecuencia respiratoria, disminuye el volumen minuto para una tasa de trabajo y mejora la capacidad inspiratoria.

Exacerbaciones y hospitalizaciones

Otros trabajos han relacionado la utilización de OCD con una reducción de las exacerbaciones y la necesidad de hospitalización en los pacientes con EPOC e hipoxemia grave[18], aunque los estudios no son concluyentes.

Efectos de la oxigenoterapia sobre el sueño

Dos estudios[19,20] evaluaron el efecto de la oxigenoterapia nocturna (ON) en pacientes sin hipoxemia severa en reposo, pero con desaturaciones nocturnas, y no evidenciaron un incremento de la supervivencia ni a una modificación en la hemodinámica pulmonar. Algunos estudios han asociado la utilización de ON con una mejoría de la calidad de sueño, pero esto es un tema controvertido.

Efectos de la oxigenoterapia sobre la desaturación asociada al esfuerzo

La utilización de oxigenoterapia con esfuerzo en pacientes que no cumplen criterios de OCD se ha asociado a una mejoría de la disnea, de la distancia recorrida en una prueba de marcha y un tiempo de recuperación post-esfuerzo más corto y podría mejorar la CVRS, pero no se ha asociado a mejorías en la supervivencia o la hemodinámica pulmonar[4-8].

Sin embargo, debe tenerse precaución con la generalización de los sistemas portátiles de oxígeno porque, en estudios que han medido el cumplimiento con los mismos, los pacientes los utilizan poco[21].

Estudios de coste-eficacia

En un análisis reciente, utilizando los datos disponibles del NOTT y el MRC, la OCD ha demostrado ser coste-eficiente[22], en una magnitud que supera al de otras terapias no farmacológicas admitidas, como la cirugía reductora del volumen, el trasplante pulmonar o el tratamiento sustitutivo con alfa-1-antitripsina.

OCD y comorbilidades

Aunque es bien conocido que, en los pacientes con EPOC, las comorbilidades, especialmente las cardio-vasculares, están relacionadas con el pronóstico y otros desenlaces, ni la mayoría de los estudios que evaluaron la OCD las tuvieron en cuenta, ni las guías proporcionan una orientación adecuada en los pacientes con necesidad de OCD y comorbilidades complejas.

Los mecanismos responsables de la hipoxemia en los pacientes con EPOC son, fundamentalmente, intrapulmonares mientras que, en los pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, predominan los extrapulmonares[23]. La administración de oxígeno es eficaz en corregir los primeros pero, su efecto sobre los extrapulmonares, es insignificante, en los que es más importante optimizar el tratamiento farmacológico.

Este hecho resalta la importancia adicional de la búsqueda de comorbilidades cardiovasculares en los pacientes con EPOC e hipoxemia crónica, en los que un tratamiento médico óptimo, al mejorar la hipoxemia de causa extrapulmonar puede, o bien evitar la necesidad de OCD, o mejorar sus prestaciones.

INDICACIONES ACTUALES PARA LA PRESCRIPCIÓN DE OCD

Condiciones previas

Antes de considerar la indicación de OCD, debería comprobarse una serie de condiciones[24-29]:

- Tratamiento médico óptimo, incluyendo cese del tabaquismo y tratamiento de las comorbilidades, especialmente las cardiovasculares.
- Estabilidad clínica, funcional y gasométrica: muchos pacientes inician la OCD tras el alta después de una exacerbación, sin que hayan alcanzado la estabilidad. Alrededor del 30% de los pacientes que inician OCD en estas condiciones presentan mejorías en las siguientes 8-12 semanas que les permitiría retirarla[30]. Esto es una práctica frecuente, sin que haya evidencia de los beneficios de la OCD en tan corto plazo.
- Actitud colaboradora, por parte del paciente y sus familiares, para llevar a cabo esta terapéutica de manera correcta.

Indicaciones admitidas

La mayor parte de las recomendaciones actuales[24-29] están de acuerdo, con pequeños matices, en los criterios para iniciar OCD en los pacientes con EPOC e hipoxemia grave e hipoxemia moderada (Tabla 1).

TABLA 1. **Comparación de diferentes guías para la indicación de OCD.**

Hipoxemia	GOLD [24]	SEPAR-ALAT [25]	ATS-ERS [26]	NICE [27]	*Thoracic Society of Australia and New Zeland*[29]	AIPO [28]
Severa	PaO_2 ≤55 mmHg y/o SaO_2 ≤88 %	PaO_2 < 55 mmHg	PaO_2 < 55 mmHg y/o SaO_2 ≤88 %	PaO_2 < 55 mmHg	PaO_2 ≤55 mmHg	PaO_2 < 55 mmHg
Moderada	PaO_2 55-59 mmHg y/o SaO_2 < 89 % y ≥ 1 de: Hipertensión pulm. Edemas periféricos Hematocrito > 55 %	PaO_2 55-60 mmHg y ≥ 1 de: Insuf. cardiaca dcha. Poliglobulia	PaO_2 55-59 mmHg y/o SaO_2 < 89 % y ≥ 1 de: Cor pulmonale Edemas periféricos Hematocrito > 55 %	PaO_2 55-59 mmHg y/o SaO_2 < 89 % y ≥ 1 de: Hipertensión pulm. Edemas periféricos Poliglobulia > 30 % de la noche con SaO_2 < 90 %	PaO_2 55-59 mmHg y/o SaO_2 < 89 % y ≥ 1 de: Insuf. cardiaca dcha. Hipertensión pulm. Edemas periféricos Poliglobulia	PaO_2 55-60 mmHg y ≥ 1 de: Hipertensión pulm. Hematocrito > 55 % Edemas periféricos Deterioro mental Enf. coronaria
Oxígeno nocturno	No recomendación	PaO_2 > 60 mmHg y desaturaciones nocturnas graves con: Insuf. cardiaca dcha. Poliglobulia	PaO_2 > 60 mmHg o SaO_2 > 90 % y desaturaciones nocturnas graves	No recomendación	PaO_2 > 60 mmHg o SaO_2 > 90 % y repercusión tisular de la hipoxemia o > 30 % de la noche con SaO_2 < 88 %	PaO_2 > 60 mmHg o SaO_2 > 90 % y CT90 % > 30 %
Oxígeno esfuerzo	No recomendación	PaO_2 > 60 mmHg o SaO_2 > 90 % y disnea que mejora con oxígeno con el esfuerzo	PaO_2 > 60 mmHg o SaO_2 > 90 % y disnea que mejora con oxígeno con el esfuerzo	No recomendación	PaO_2 > 60 mmHg o SaO_2 > 90 % y disnea que mejora con oxígeno con el esfuerzo	PaO_2 > 60 mmHg o SaO_2 > 90 % y desaturación con el esfuerzo.

TABLA 2. **Ventajas e inconvenientes de las diferentes fuentes de suministro de oxígeno.**

	Cilindros de presión	Concentrador estático	Oxígeno líquido	Concentrador portátil
Barata	+ + + +	+ + + +	+ +	+ +
Disponibilidad	+ + + +	+ + + +	+ + +	+ +
Facilidad de manejo	+ + +	+ + + +	+ + +	+ + + +
Movilidad a domicilio	–	+ + +	+ + +	+ + + +
Movilidad fuera del domicilio	–	+/+ + +[1]	+ + +	+ + + +
Necesidad de recambios	Muy frecuente	No	Frecuente	No

– = nada; + = poco; + + + +: mucho.

[1]Dependiendo si son capaces de rellenar cilindros de gas comprimido o producir oxígeno líquido.

Oxígeno intermitente con el esfuerzo

Existe amplia diversidad en las guías en la utilización de oxigenoterapia exclusivamente durante el esfuerzo. La GOLD[24], y la NICE[27] no la mencionan. La SEPAR-ALAT[25] y la ATS-ERS[26] establecen que, en "ausencia de criterios de OCD, la oxigenoterapia durante el ejercicio está indicada si consigue mejoría clínica en pacientes con limitación física por disnea", pero no exige la presencia de desaturaciones con el esfuerzo. La guía italiana[28] la recomienda en presencia de desaturaciones con el esfuerzo y la guía australiana[29] recomienda realizar una prueba de marcha de 6 minutos, comparando la disnea y la capacidad de esfuerzo respirando aire ambiente y oxígeno.

En una revisión reciente[31] se concluye que hay pruebas sólidas de que el oxígeno, con el esfuerzo, mejora la tolerancia al ejercicio y la capacidad máxima de ejercicio, aunque son necesarios nuevos estudios que traten de definir a los pacientes con EPOC que se beneficiarían, el modo de justarlo y los beneficios a largo plazo.

Nuestra recomendación sería utilizarla en pacientes que presenten limitación por disnea, especialmente si se objetivan desaturaciones y/o repercusión tisular, comprobando mejorías en una prueba de marcha y evaluando, en las primeras 8 semanas de su indicación, las mejorías obtenidas y la utilización de la misma.

Oxígeno con el sueño

Algo parecido ocurre con la utilización de ON en pacientes que no presentan indicación de OCD. La GOLD[24], y la NICE[27] no la mencionan. La SEPAR-ALAT[25] la recomienda si, además de desaturaciones prolongadas, hay poliglobulia o signos de insuficiencia cardiaca derecha, la ATS-ERS[26] lo apoya en presencia de desaturaciones nocturnas graves, la Sociedad Australiana[29] en presencia de repercusión tisular de la hipoxemia o > 30 % de la noche con SaO_2 < 88 %, mientras que la italiana[28], con > 30 % de la noche con SaO_2 < 90 %.

ASPECTOS PRÁCTICOS SOBRE EL INICIO DE LA OCD

Sistemas actuales para proveer OCD

En los últimos años se han introducido avances considerables en los sistemas para proveer oxígeno a los pacientes[9] (Tabla 2). Ahora tienen disponibles unidades portátiles de oxígeno líquido con pesos inferiores a 1,6 kg (un litro de O_2 líquido rinde unos 840 litros de oxígeno gas), o cilindros de gas comprimido por el mismo peso que, incluso, pueden rellenarse de un concentrador estacionario. Incluso hay disponibles concentradores de oxígeno que son capaces de producir oxígeno líquido que permita rellenar unidades portátiles y, en los últimos años, se han introducido varias marcas comerciales de concentradores portátiles,

que varían entre sí en el peso, autonomía y flujos de oxígeno, algunos de los cuales incluso han sido autorizados por las compañías aéreas para poder ser utilizados en vuelo.

Aunque estos sistemas, muy portátiles y de bajo peso, ofrecen, en teoría, beneficios considerables, permitiendo facilitar el cumplimiento y la autonomía del paciente para utilizarlo cuando deambula, faltan estudios bien diseñados que lo demuestren.

Los sistemas ahorradores de oxígeno han revolucionado la OCD, en el sentido de que prolongan la duración de las fuentes portátiles de oxígeno líquido, debe tenerse precaución, especialmente con el esfuerzo, cuando pueden no proporcionar el flujo de oxígeno necesario para corregir las desaturaciones.

Horas recomendadas de OCD al día

Según los datos del estudio NOTT[10], los pacientes que realizaron OCD continua (alrededor de las 18 horas/día) tenían mejor supervivencia que los que la realizaban nocturnamente (12 horas/noche). Del estudio NOTT también se deduce que, aquellos que la realizaban más cercana a las 24 horas/día, parece que iban mejor. Por tanto, parece recomendable estimular y facilitar a los pacientes en OCD que la utilización sea la máxima posible y mejor cuanto más horas/día y no se recomienda utilizarlo durante menos de 12 horas/día. El facilitar y evaluar periódicamente el cumplimiento debería ser un objetivo prioritario[24-29].

Ajuste del flujo de oxígeno

No hay unanimidad en las guías en cómo se debe ajustar el flujo de oxígeno en los pacientes, esto se refleja en las diferentes prácticas entre países[32].

Ajuste en reposo

Idealmente, el flujo de oxígeno necesario para corregir los valores de PaO_2 y/o SaO_2 debería hacerse de forma individual en cada paciente[27-32]. El objetivo es alcanzar una $PaO_2 > 60$ mmHg y/o una $SaO_2 \geq 90\%$. En los pacientes con hipercapnia significativa puede ser imprescindible comprobarlo con una gasometría arterial (GA) y, probablemente, debería realizarse una GA basal, una con oxígeno, en vigila, y otra tras despertarse por la mañana, para evaluar la respuesta hipercápnica[5].

Ajuste con el esfuerzo

Tampoco hay unanimidad en como proceder. Algunas guías recomiendan incrementar el flujo en reposo en 1 lpm[24,26] mientras que, otras, recomiendan ajustarlo con una prueba de esfuerzo; la más habitual es una prueba de marcha, ya que se ha visto[36] que la desaturación producida durante una prueba de marcha de 6 minutos refleja fielmente las que se producen en la vida diaria, lo que permitía su utilización para el ajuste del flujo de oxígeno en los esfuerzos de la vida diaria. La mayor parte de los países europeos realizan un ajuste con pruebas de esfuerzo[32].

Ajuste durante el sueño

Habría 3 posibilidades: 1) utilizar el mismo flujo de oxígeno prescrito en reposo; 2) incrementar este flujo en 1-2 lpm (como fue recomendado en el NOTT), y 3) realizar un ajuste individualizado para mantener una $SaO_2 > 90\%$. Según la encuesta de Wijkstra[32], en Estados Unidos lo habitual era incrementar el flujo de oxígeno en 1 lpm mientras que, en Europa, o mantenían el mismo o realizaban un ajuste individual. Algunos trabajos han evidenciado la no necesidad de incremento del flujo de oxígeno por la noche. Debe tenerse en cuenta que, incrementar el flujo de oxígeno en estos pacientes, puede producir acidosis respiratoria[34].

Algunos autores[5] recomiendan el ajuste individualizado, tanto con SaO_2 nocturna, como con una GA al despertarse por la mañana. Si los pacientes en la GA matutina presentan un incremento significativo del valor de $PaCO_2$ y/o acidosis respiratoria, se debería descartar un SAHS y, en caso negativo, valorar utilizar mascarillas Venturi o asociar BiPAP (véase más delante).

En cualquiera de las situaciones, debería evaluarse en el seguimiento que el ajuste del flujo decidido inicialmente sigue siendo correcto.

Reevaluación posterior de la indicación

Toda indicación de OCD debe reevaluarse en las siguientes 8-12 semanas, especialmente cuando menos convencional sea[24-29]. Además, debería reevaluarse que el paciente mantiene el tratamiento de la EPOC, sigue sin fumar, si el paciente considera el tratamiento útil y fácil de cumplimentar y si ha impactado (negativa o positivamente) en su calidad de vida.

Una de las dudas es qué hacer en aquellos pacientes en los que se indicó en fase estable con hipoxemia severa, y en el seguimiento se objetiva una mejoría mantenida de la PaO_2 por encima de 60 mmHg. En muchos casos si se retira la OCD, se vuelve a objetivar en el seguimiento una $PaO_2 < 55$ mmHg y, si se vuelve a indicar, de nuevo alcanzarán valores > 60 mmHg. En estos casos, se ha hipotetizado que el oxígeno podría tener un efecto reparativo sobre la vasculatura pulmonar y se recomienda no volver a suspenderlo.

VENTILACIÓN MECÁNICA DOMICILIARIA EN EL PACIENTE CON EPOC ESTABLE

INTRODUCCIÓN

La ventilación mecánica domiciliaria (VMD), también llamada ventilación mecánica a largo plazo, ha demostrado su utilidad en el tratamiento del fallo ventilatorio crónico debido a enfermedades de la caja torácica (cifoescoliosis y secuelas de tuberculosis), enfermedades neuromusculares lenta y rápidamente progresivas y síndromes de obesidad-hipoventilación[35].

En pacientes con EPOC e IRC que reciben OCD, la presencia de hipercapnia suele ser considerada un factor pronóstico desfavorable, especialmente con valores de $PaCO_2$ por encima de 55 mmHg[3], lo mismo ocurre con la hipercapnia que persiste tras una exacerbación[36]. Además, se ha visto que los pacientes con EPOC que presentan una exacerbación que precisa ventilación mecánica no invasiva (VMNI) presentan una mortalidad a los 12 meses que oscila entre el 31y el 49 % y de ingreso por nueva exacerbación entre el 66 y el 80 %[37,38].

El papel de la VMD en la EPOC está menos definido, pese a lo cual la EPOC supone la primera causa de VMD tanto en Europa como en nuestro medio, con alrededor del 40 % del total de los pacientes[39,40], con una prevalencia estimada de 9 casos/100.000 habitantes con VMD debida a EPOC.

BENEFICIOS DE LA VMD

Sorprende el hecho de la implantación de la VMD en la EPOC estable en la práctica clínica con el nivel de información que sustenta esta práctica[41].

Mientras que la utilización de la VMNI en la agudización grave de la EPOC demostró rápidamente sus beneficios en desenlaces tan relevantes como la reducción de la mortalidad y la necesidad de intubación oro-traqueal y se convirtió rápidamente en un estándar del tratamiento, la utilización de la VMNI en el tratamiento del fallo ventilatorio de la EPOC estable ha recorrido un camino diferente.

Las propias guías suelen conceder escaso espacio a este tema. La GOLD[24] dice que la información disponible impide aconsejarlo en el manejo rutinario de los pacientes con IRC, pero que combinado con el oxígeno podría ser de utilidad en un subgrupo de pacientes con hipercapnia pronunciada en vigilia. Mientras, la guía SEPAR-ALAT[25] establece que no existen evidencias que justifiquen el uso crónico de la VMD en pacientes con EPOC estable.

El nivel de información publicada es relativamente escaso y las propias revisiones sistemáticas basan sus resultados mayoritariamente en estudios no controlados que muestran una heterogeneidad muy importante[41].

Mortalidad

Hasta hace poco tiempo sólo se habían publicado dos estudios randomizados que evaluaban el papel de la VMD en la EPOC estable con un seguimiento superior o igual a 12 meses[42,43]. En ninguno de los dos el cálculo

de la muestra se realizó para evaluar la supervivencia. En el trabajo de Casanova[42], la supervivencia al año fue del 78 % en los 2 grupos y en el de Clini[43], a los 24 meses, del 83 % en grupo de VMD + OCD y del 82 % en el grupo de OCD.

En un estudio no controlado que comparó la supervivencia a 4 años de un grupo de pacientes con EPOC que recibieron VMD, ésta fue muy superior a la de los pacientes que fracasaron en adaptación a la VMD[54].

En otro estudio no controlado[55] utilizando VMNI de alta intensidad (véase más adelante), la supervivencia a los 24 meses fue del 86 %.

Recientemente se ha publicado el primer estudio en el que el objetivo primario era la supervivencia y el cálculo de la muestra se realizó para este objetivo[46]. El seguimiento medio fue de 2,2 años. A los 12 meses habían fallecido el 28 % del grupo asignado a OCD *vs.* 20 % del grupo de tratamiento combinado VMD + OCD, y a los 24 meses 47 y 32 %, respectivamente. A los 3,5 años de seguimiento las curvas volvían a ser similares. El HR ajustado fue de 0,63 (IC95 %: 0,40-0,99, p = 0,045). Los datos más evidentes en los pacientes que cumplían la VMD más de 4 horas/día: HR: 0,57, IC95 %: 0,33-0,96; p = 0,036), sugiriendo un efecto dosis-respuesta, lo que reafirmaría los datos.

Calidad de vida

En los tres estudios que habían evaluado la calidad de vida como un objetivo, los tres encontraron mejoría en al menos una de las escalas utilizadas en el grupo que usó VMNI + OCD[41,43,47,48].

Más recientemente, en el citado trabajo de McEvoy[46], a los 12 meses los dos grupos no presentaban diferencias en el SGRQ, pero en el grupo asignado a VMD + OCD presentó deterioro en alguna de las escalas del SF-36 (salud general y salud mental) y del POMS *(Profile of mood status)*, sugiriendo que el incremento en la supervivencia podría ser "a costa" de un deterioro en algunos aspectos de la calidad de vida; y, en el trabajo del grupo de Windisch[49], se objetivó una mejoría en el cuestionario SRI (*Severe Respiratory Insufficiency questionnaire)* de 6,4 puntos (IC95 %: 1,5-11,2; p = 0,014).

Función pulmonar

Gases en sangre

En una revisión sistemática reciente[51], el análisis de la combinación de los estudios randomizados controlados no mostró cambios significativos en los valores de la PaO_2 y $PaCO_2$, sin embargo los estudios no randomizados sí mostraron mejorías de los valores de los gases arteriales, destacando mayores reducciones en aquellos que utilizaban mayores niveles de presión de soporte, aunque en general la heterogeneidad era muy evidente. En un estudio más reciente no incluido en la revisión sistemática, tampoco hubo cambios en los gases[56]. Como se comentará más adelante, es importante destacar la experiencia de Windish y cols.[45,49] quienes, utilizando VMNI de alta intensidad, obtiene reducciones significativas en la $PaCO_2$ nocturna de 14,8 mmHg (IC95 %: -18,5 a -9,4; p = 0,001) y de la $PaCO_2$ diurna de: 6,2 mmHg (IC95 %: - 9,5 a -2,9; p = 0,001).

Espirometría

La mayor parte de los estudios no han evidenciado mejorías en los valores del FEV_1 y la FVC[41,46]. Al igual que con los gases arteriales, la utilización de VMNI de alta intensidad[49] se ha asociado a mejorías en el FEV_1 de hasta 110 ml (IC95 %: 10 a 210 ml; p = 0,037), y de la capacidad vital de 220 ml (IC95 %: 60 a 360; p = 0,012). Estas mejorías en el FEV_1 también han sido encontradas por otros autores que utilizan presiones de soporte mayores[41] y superan incluso las obtenidas en estudios recientes, como el TORCH o el UPLIFT (véase capítulo 7 de esta *Monografía*).

Patrón ventilatorio

Al igual que con los gases arteriales, los estudios controlados no encontraron cambios y los no controlados sí observaron incrementos significativos del volumen corriente[41].

Función muscular

La mayor parte de los estudios no han evidenciado mejorías significativas.

Disnea

La mayor parte de los estudios randomizados que midieron la disnea obtuvieron beneficios significativos, independientemente de las diferentes escalas utilizadas[41,49]. Pese a lo anterior, la mayor parte de los trabajos que midieron tolerancia al ejercicio utilizando pruebas de la marcha no encontraron beneficio[41].

Exacerbaciones

En el trabajo de Clini[43] se evidenció una reducción de la necesidad de ingresos por exacerbaciones. En el de Casanova [42] no hubo diferencias en la tasa de exacerbaciones y se detectó una reducción en la necesidad de ingresos a los 3 meses que no fue corroborado en los análisis posteriores a los 6 y 12 meses. En el trabajo de McEvoy no hubo diferencias en la tasa de ingresos[46].

AJUSTE DE LOS PARÁMETROS DEL RESPIRADOR EN LA VMD DE LA EPOC GRAVE

El comprender el mecanismo por el que actúa la VMD es de gran importancia a la hora de fijar la programación del respirador. Es muy probable que si la programación del respirador no consigue compensar los procesos subyacentes que llevan al fallo ventilatorio, ésta no sea eficaz, y es posible que ésta sea una de las causas que justifiquen la falta de resultados con algunos de los estudios[50]. En los pacientes con fallo ventilatorio debido, por ejemplo, a enfermedades de la caja torácica, el objetivo es la normalización de la $PaCO_2$, tanto con el respirador, como en los momentos de descanso del mismo. Sin embargo, en los estudios de VMD en la EPOC se han utilizado diferentes aproximaciones.

Por ejemplo, en el trabajo de Casanova[42], los parámetros se fijaron para conseguir la máxima reducción visual en la actividad de los músculos accesorios de la respiración, en la disnea y una reducción de la frecuencia respiratoria de un 20 %. La IPAP media fue de 12,6 cmH_2O, 5 de 26 pacientes abandonaron la VMD antes de las 3 semanas, y del restante, un 11 % presentaron una utilización inferior a 3 horas/día. En el trabajo de Clini[43], el objetivo con el respirador era conseguir una reducción del 5 % del valor de la $PaCO_2$ y presentar más del 90 % de la noche con una SaO_2 por encima del 90 %. Utilizó una BIPAP en modo ST, con una frecuencia de 8 rpm y la IPAP media fue de 14,3, 28 % abandonaron la VMD. McEvoy[46] refiere que utilizó una BIPAP en modo S y se incrementó la IPAP hasta la máxima tolerada, con el objetivo de una diferencia entre IPAP y EPAP de 10 cmH_2O. La IPAP media fue de 12,9 y la EPAP, de 5,1. Ninguno de estos autores evaluó el control de la hipoventilación nocturna como un modo de la bondad de ajuste de la programación del respirador.

Frente a esta "filosofía" de ajuste del respirador se encuentra la llamada VMNI de alta intensidad, en gran parte defendida por los trabajos de Windisch[45,49]. En éstos, se programa el respirador para conseguir la máxima reducción de la $PaCO_2$, y las presiones alcanzadas son mucho mayores. En un trabajo muy reciente[49] con un sistema tipo BIPAP, la IPAP media fue de 28,6 cmH_2O y la frecuencia respiratoria, 17,5 rpm. Se obtuvieron reducciones significativas tanto de la $PaCO_2$ nocturna como de la $PaCO_2$ en vigilia[49] que, a diferencia de los trabajos previos[41-43,46], no se obtuvieron utilizando la VMNI de baja intensidad.

Los trabajos que han evaluado la VMD en la EPOC han descrito peor tolerancia al tratamiento que cuando se hace en otras poblaciones, como los toracógenos o los musculares[35], y este hecho era uno de los motivos aducidos para no poder alcanzar presiones de soporte más elevadas. Sorprende la buena tolerancia descrita en los estudios que utilizan la VMNI de alta intensidad[49], que supera la convencional, esto podría ser porque realmente permite una corrección de los mecanismos subyacentes del fracaso ventilatorio, pero hay que tener precaución porque la mayor parte

TABLA 3. **Ajuste de los parámetros del respirador en la VMNI a largo plazo de pacientes con EPOC.**

- Invertir en una buena adaptación suele ser muy rentable posteriormente
- Preferentemente hospitalizar al paciente en algún momento de la adaptación
- Utilizar siempre respiradores tipo BIPAP en modo ST
- Monitorizar y evitar asincronías
- IPAP la mayor posible, la diferencia IPAP-EPAP debe ser > 10 cmH_2O, y/o la IPAP debería estar al menos en los 20 cmH_2O
- Frecuencias respiratorias elevadas, ≥ que la que presentaba en reposo
- Documentar descensos "significativos" de la $PaCO_2$ en vigilia (≥ 5 mmHg)
- Documentar descensos "significativos" de la $PaCO_2$ nocturna (≥ 10 mmHg)

TABLA 4. **Población candidata a VMD en la EPOC.**

Cuantos más criterios presentes mejor:

- Pacientes motivados e instruidos
- Hipercapnia muy importante (mejor si ≥ 55 mmHg)
- Episodios frecuentes de fallo ventilatorio crónico agudizado con acidosis respiratoria
- Imposibilidad de *weaning* tras un ingreso por una exacerbación que ha requerido VM invasiva o no invasiva
- Hipercapnia incrementada por la oxigenoterapia
- Desaturaciones nocturnas con un flujo de oxígeno con el que corrige en vigilia
- Hipercapnia desproporcionada a la gravedad de la EPOC medida por FEV_1
- Obesidad u otra alteración restrictiva de la pared acompañante

de la experiencia está concentrada en un solo autor.

En cualquier caso, parece claro que, cuando se considere la VMNI, debería aplicarse con un nivel de soporte suficiente que garantice la mayor corrección posible de la hipoventilación nocturna (lo que debería ser comprobado) y durante el máximo número posible de horas del sueño (Tabla 3).

LA VMD DE LA EPOC: ¿A QUIÉN?

Parece claro que la VMD, en caso de ser utilizada en la EPOC, debería reservarse para un subgrupo muy concreto de pacientes. No existen criterios estrictos que permitan definir a la población diana basados en estudios randomizados[5]. Sin embargo, la lectura de la literatura orienta a una mayor utilidad en un subgrupo concreto de pacientes (Tabla 4).

BIBLIOGRAFÍA

1. Miravitlles M, Soriano JB, García-Río F, Muñoz L, Durán-Taulería E, Sánchez G, et al. Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. Thorax. 2009; 64: 863-8.
2. Chailleux E, Fauroux B, Binet F, Dautzenberg B, Polu JM. Predictors of survival in patients receiving domiciliary oxygen therapy or mechanical ventilation. A 10-year analysis of ANTADIR Observatory. Chest. 1996; 109: 741-9.
3. Drummond MB, Blackford AL, Benditt JO, et al, for the NETT Investigators. Continuous Oxygen Use in Nonhypoxemic Emphysema Patients Identifies a High-Risk Subset of Patients. Retrospective Analysis of the Natio-

nal Emphysema Treatment Trial Chest. 2008; 134: 497-506.
4. Güell R. Long term oxygen therapy: Are we prescribing appropiately. Int J COPD. 2008; 3: 231-7.
5. Budweiser S, Jörres RA, Pfeifer M. Treatment of respiratory failure in COPD. International Journal of COPD. 2008: 3: 605-18.
6. Kim V, Benditt JO, Wise RA, Sharafkhaneh A. Oxygen Therapy in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Proc Am Thorac Soc 2008; 5: 513-8.
7. Corrado A, Renda T, Bertini S. Long-Term Oxygen Therapy in COPD: evidences and open questions of current indications. Monaldi Arch Chest Dis. 2010; 73 (1): 34-43.
8. Casaburi R. Long-term oxygen therapy: state of the art. Pneumonol. Alergol Pol. 2009; 77: 196-9.
9. Report of The Medical Research Council Working Party. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Lancet. 1981; 1: 681-6.
10. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous of nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease. An Intern Med. 1980; 93: 391-8.
11. Cranston JM, Crockett AJ, Moss JR, Alpers JH. Domiciliary oxygen for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2005; Issue 4: CD001744.
12. Croxton TL, Bailey WC for the NHLBI Working Group on Long-term Oxygen Treatment in COPD. Long-term Oxygen Treatment in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Recommendations for Future Research. An NHLBI Workshop Report. Am J Respir Crit Care Med. 2006; 174: 373-8.
13. Gorecka D, Gorselak K, Sliwinski P, Tobiasz M, Zielinski J. Effect of long term oxygen therapy on survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease with moderate hypoxaemia. Thorax. 1997; 52: 674-9.
14. Haidl P, Clement C, Wiese C, Dellweg D, Kohler D. Long-term oxygen therapy stops the natural decline of endurance in COPD patients with reversible hypercapnia. Respiration. 2004; 71: 342-7.
15. Eaton T, Lewis C, Young P, Kennedy Y, Garrett JE, Kolbe J. Long-term oxygen therapy improves health-related quality of life. Respir Med. 2004; 98: 285-3.
16. Andersson A, Strom K, Brodin H, et al. Domiciliary liquid oxygen versus concentrator treatment in chronic hypoxaemia: a cost-utility analysis. Eur Respir J. 1998; 12: 1284-9.
17. O'Donnell DE, D'Arsigny C, Webb KA. Effects of hyperoxia on ventilatory limitation during exercise in advanced chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2001; 163: 892-8.
18. Ringbaek TJ, Viskum K, Lange P. Does long-term oxygen therapy reduce hospitalisation in hypoxaemic chronic obstructive pulmonary disease? Eur Respir J. 2002; 20: 38-42.
19. Chaouat A, Weitzenblum E, Kessler R, et al. A randomized trial of nocturnal oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease patients. Eur Respir J. 1999; 14: 1002-8.
20. Fletcher EC, Luckett RA, Goodnight-White S, Miller CC, Qian W, Costarangos-Galarza C. A double-blind trial of nocturnal supplemental oxygen for sleep desaturation in patients with chronic obstructive pulmonary disease and a daytime Pao2 above 60 mm Hg. Am Rev Respir Dis. 1992; 145: 1070-6.
21. Lacasse Y, Lecours R, Pelletier C, et al. Randomised trial of ambulatory oxygen in oxygen-dependent COPD. Eur Respir J. 2005; 25: 1032-8.
22. Ova Y. Cost-Effectiveness of Long-Term Oxygen Therapy for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Am J Manag Care. 2009; 15: 97-104.
23. Rodriguez-Roisin R, Roca J. Mechanisms of hypoxemia. Intensive Care Med. 2005; 31: 1017-9.
24. www.goldcopd.com
25. Peces-Barba G, Barberá JA, Agustí A, Casanova C, Casas A, Izquierdo JL, et al. Diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease: joint guidelines of the Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR) and the Latin American Thoracic Society (ALAT). Arch Bronconeumol. 2008; 44: 271-81.
26. 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.
27. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Chronic obstructive pulmonary disease: national clinical guidelines on management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. Thorax. 2004; 59: 1-232.
28. Murgia A, Scano G, Palange P, et al. Gruppo di Studio Riabilitazione Respiratoria. Linee Guida per l'Ossigenoterapia a Lungo Termine. Aggior-

namento anno 2004. Rassegna di Patologia dell'Apparato Respiratorio. 2004; 19: 206-19.

29. McDonald CF, Crockett AJ, Young IH. Adult domiciliary oxygen therapy. Position Statement of the Thoracic Society of Australian and New Zealand. MJA. 2005; 182: 621-6.
30. Levi-Valensi P, Weitzenblum E, Pedinelli JL, Racineux JL, Duwoos H. Three month follow up of arterial blood gas determination in candidates for LTOT. Am Rev Respir Dis. 1986; 133: 547-51.
31. Bradley JM, O'Neill B. Short-term ambulatory oxygen for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2005, Issue 4
32. Wijkstra PJ, Guyatt GH, Ambrosino N, Celli BR, Güell R, Muir JF, Préfaut C, Mendes ES, Ferreira I, Austin P, Weaver B, Goldstein RS. International approaches to the prescription of long-term oxygen therapy. Eur Respir J. 200; 18: 909-13.
33. Morante F, Güell R, Mayos M. Efficacy of the 6-minute walk test in evaluating ambulatory oxygen therapy. Arch Bronconeumol. 2005; 41: 596-600.
34. Tárrega J, Güell R, Antón A, Mayos M, Farré A, Jerez FR, Sanchis J. Are daytime arterial blood gases a good reflection of nighttime gas exchange in patients on long-term oxygen therapy? Respir Care. 2002; 47: 882-6.
35. Estopá Miró R, Villasante Fernández-Montes C, de Lucas Ramos P, Ponce de León Martínez P, Mosteiro Añón M, Masa Jiménez JF, et al. Normativa sobre la ventilación mecánica a domicilio. Arch Bronconeumol. 2001; 37: 142-50.
36. Costello R, Deegan P, Fitzpatrick M, et al. Reversible hypercapnia in chronic obstructive pulmonary disease: a distinct pattern of respiratory failure with a favorable prognosis. Am J Med. 1997; 102: 239-44.
37. Chu CM, Chan VL, Lin AW, Wong IW, Leung WS, Lai CK. Readmission rates and life threatening events in COPD survivors treated with non-invasive ventilation for acute hypercapnic respiratory failure. Thorax. 2004; 59: 1020-5.
38. Echave-Sustaeta J, Comeche Casanova L, García Luján R, Sayas Catalán J, Gómez de la Cámara A, López Encuentra A. Prognosis following acute exacerbation of COPD treated with non-invasive mechanical ventilation. Archiv Bronconeumol. 2010; 46: 405-10.
39. Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Ambrosino N, et al. Patterns of home mechanical ventilation use in Europe: results from the Eurovent survey. Eur Respir J. 2005; 25: 1025-31.
40. Chiner E, Llombart M, Martínez-García MA, Fernández-Fabrellas E, Navarro R, Cervera A; en representación del Grupo de Trabajo de SAHS y VMNI de la Sociedad Valenciana de Neumología. Ventilación mecánica no invasiva en la Comunidad Valenciana: de la teoría a la práctica. Arch Bronconeumol. 2009; 45: 118-22.
41. Kolodziej MA, Jensen L, Rowe B, Sin D. Systematic review of noninvasive positive pressure ventilation in severe stable COPD. Eur Respir J. 2007; 30: 293-306.
42. Casanova C, Celli BR, Tost L, et al. Long-term controlled trial of nocturnal nasal positive pressure ventilation in patients with severe COPD. Chest. 2000; 118: 1582-90.
43. Clini E, Sturani C, Rossi A, et al. The Italian multicentre study on noninvasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease patients. Eur Respir J. 2002; 20: 529-38.
44. Budweiser S, Hitzl AP, Jorres RA, et al. Impact of non-invasive home ventilation on long-term survival in chronic hypercapnic COPD - a prospective observational study. Int J Clin Pract. 2007; 61: 1516-22.
45. Windisch W, Kostic S, Dreher M, et al. Outcome of patients with stable COPD receiving controlled noninvasive positive pressure ventilation aimed at a maximal reduction of $Pa(CO_2)$. Chest. 2005; 128: 657-62.
46. McEvoy RD, Pierce RJ, Hillman D, et al. Nocturnal non-invasive nasal ventilation in stable hypercapnic COPD: a randomised controlled trial. Thorax. 2009; 64: 561-6.
47. 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.
48. Garrod R, Mikelsons C, Paul EA, Wedzicha JA. Randomized controlled trial of domiciliary noninvasive positive pressure ventilation and physical training in severe chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2000; 162: 1335-41.
49. Dreher M, Storre JH, Schmoor C, Windisch W. High-intensity versus low-intensity non-invasive ventilation in patients with stable hypercapnic COPD: a randomised crossover trial. Thorax. 2010; 65: 303-8.
50. Elliott MW. Domiciliary non-invasive ventilation in stable COPD? Thorax. 2009 64: 553-6.

LA REHABILITACIÓN RESPIRATORIA EN LA EPOC. A QUIÉN Y CÓMO

Esther León Pérez, María Eugenia Domínguez Flores

RESUMEN

La Rehabilitación Respiratoria es un tratamiento con beneficios bien documentados en la EPOC, tanto a corto como a largo plazo[1-4]. En consonancia con estos resultados, en los últimos años se han publicado un buen número de guías y revisiones, bien dedicadas directamente a la rehabilitación o bien incluyéndola en las guías generales sobre EPOC, en las cuales se deja constancia de su utilidad como tratamiento[5-10].

Las múltiples publicaciones que avalan el catalogar la EPOC como enfermedad sistémica y la relevancia que en la actualidad ha tomado el concepto de calidad de vida relacionada con la salud ha aumentado la consideración, por parte de los neumólogos y otros profesionales sanitarios, de la rehabilitación respiratoria como tratamiento de primera línea en la EPOC, aumentando su prescripción de forma significativa[11,12].

Para indicar el programa más adecuado para cada paciente, es imperativo realizar una evaluación lo mas completa posible. Sólo así cumpliremos con los objetivos fundamentales de: disminución de la percepción de disnea, aumento de la capacidad de ejercicio y mejora de la calidad de vida relacionada con la salud.

En este capítulo, trataremos de explicar a quién va destinada y cómo se realiza la rehabilitación respiratoria. El espacio limitado no permite una exposición exhaustiva de un tema tan amplio, pero esperamos que sea suficiente para que alguno de sus lectores decida profundizar en una disciplina cuyo fin primordial es restituiro, en su defecto, aumentar, algo tan esencial como es la independencia de aquellos que padecen una enfermedad tan invalidante como es la EPOC.

DEFINICIÓN Y CONCEPTO DE REHABILITACIÓN RESPIRATORIA

El concepto de rehabilitación respiratoria ha evolucionado con los años. Desde la primera vez que un comité del *American College of Chest Physicians* (ACCP) confeccionó la primera definición en el año 1974, hasta la última que han realizado conjuntamente la *American Thoracic Society* y la *European Respiratory Society* en 2006. En ésta se establece que "la rehabilitación respiratoria es una intervención multidisciplinaria, basada en la evidencia, para pacientes con enfermedades respiratorias crónicas que son sintomáticas y con frecuencia disminuyen las actividades de la vida diaria. Integrada en el tratamiento individualizado del paciente, la rehabilitación respiratoria tiene como fin disminuir los síntomas, optimizar el estado funcional, aumentar la participación y reducir los costos sanitarios a través de la estabilización o reversibilidad de las manifestaciones sistémicas de la enfermedad. Los programas de rehabilitación respiratoria incluyen evaluación del paciente, entrenamiento físico, educación y soporte psicosocial"[7].

Esta definición pone el énfasis en tres características. *Multidisciplinario*, lo que requiere el trabajo en equipo de varios colectivos sanitarios, a la vez que *multidimensional* y, por tanto, abarcando los aspectos fisiopatológicos y psicosociales que condiciona la enfermedad y, por último, *individual* ya que la intervención ha de ser diseñada según las características de cada paciente.

BREVE RECUERDO HISTÓRICO

La rehabilitación respiratoria, como complemento del tratamiento médico, comienza a utilizarse a comienzos del siglo pasado.
En aquel entonces se la denominaba como iatromedicina. Con aparatos y ejercicios se trataban de corregir las malformaciones derivadas de la cifoescoliosis y otras alteraciones torácicas. La prevalencia de la tuberculosis impulsó el desarrollo de las técnicas y maniobras tendentes al drenaje de las secreciones y a la mejora de la musculatura respiratoria[13]. En relación a la EPOC, dado que la disnea era el síntoma principal, se consideraba que se debían evitar las actividades que la produjeran.

A esta opinión generalizada se oponía Alvan L. Barach, un hombre humanista, con una carrera de más de 50 años de duración, que desarrolló en la Universidad de Columbia, en Nueva York. Publicó ampliamente (más de 120 publicaciones) y desarrolló sistemas de 02 portátil para pacientes con enfisema. Ya en los años 50 se percató de que aquellos pacientes con EPOC que mejoraban la disnea al ejercicio al administrarles oxígeno, también mejoraban la capacidad funcional al realizar un programa de ejercicios[14] estableciendo que, dada la frecuencia con la que los músculos de las extremidades inferiores de los pacientes con EPOC están atrofiadas, la mejora con el ejercicio es evidente. De esta forma, enunció que "los pacientes podrían empezar andando 50 a 100 pasos con oxígeno el primer día, para gradualmente aumentar la distancia a media milla dos veces al día".

Posteriormente, Petty estableció las bases de la oxigenoterapia, así como la estandarización de un programa de rehabilitación para pacientes con EPOC. En 1969 publicó *A Comprehensive Care Program for Chronic Airway Obstruction* donde informaba de su experiencia con 124 pacientes a los que se les aplicó un programa compuesto por educación, fisioterapia, reacondicionamiento físico y tratamiento médico individualizado utilizando oxígeno suplementario. Petty halló mejoría en 94 de los 124 y documentó la mejoría en la tolerancia al ejercicio y la disminución en las hospitalizaciones[15].

En 1974 se definió por primera vez la rehabilitación respiratoria, por parte del *American College of Chest Physician*, dándosele consideración de arte. En 1980 la American Thoracic Society estableció los componentes de un programa, considerando el ejercicio físico "esencial" dentro de los mismos. También en los años 1980 surge la controversia al observarse que la rehabilitación respiratoria no mejora, necesariamente, la función pulmonar ni los marcadores bioquímicos de la adaptación al entrenamiento en las biopsias musculares antes y después de la intervención[16].

En 1999, un grupo de expertos bajo la supervisión de la ATS Y ERS publican un documento revisando el conocimiento hasta la fecha de la biología muscular y sus alteraciones en la EPOC y los métodos para mejorarlos[17]. Se formuló que la limitación de la tolerancia al ejercicio era más consecuencia de la fatiga de los músculos de las extremidades inferiores que de la imposibilidad de aumentar la ventilación pulmonar. Esto implicaba que en algunas personas con EPOC, al mejorar la función muscular por la rehabilitación, *directamente* mejoraba la tolerancia al ejercicio, no ya sólo a través de un impacto secundario al modular el requerimiento ventilatorio por el ejercicio. La reducción de la disnea, a un nivel dado de ejercicio, disminuiría el ritmo respiratorio, permitiendo aumentar el tiempo espiratorio y, con él, disminuir la hiperinsuflación dinámica.

ORGANIZACIÓN DE UN PROGRAMA DE REHABILITACIÓN RESPIRATORIA

Al organizar un programa de rehabilitación respiratoria hay que tener en cuenta sus objetivos, la infraestructura necesaria y la selección de pacientes.

Objetivos

Los objetivos perseguidos con la reahabilitación respiratoria deben atender tanto a satisfacer las expectativas del paciente como las del grupo de profesionales responsables del pro-

grama. Además, el programa debe ser aplicable con carácter general y sostenible a largo plazo.

Objetivos del paciente

Es fundamental que, antes de iniciar el programa de rehabilitación, pacientes y equipo desarrollen unas metas u objetivos a corto y largo plazo. Estas metas, esenciales para el éxito de la terapia, deben ser revisadas periódicamente también de forma conjunta. Unas expectativas realistas y alcanzables mejorarán la motivación, adherencia y rendimiento del programa[18]. Objetivos fundamentales para el paciente van a ser:

- Respirar mejor.
- Estar más activo e incluso volver a trabajar, aumentando su independencia.
- Mejora de la calidad de vida.
- Aumentar la fuerza y resistencia musculares.
- Ser capaces de realizar más fácilmente las actividades de la vida diaria.
- Viajar con mayor facilidad.
- Disminuir la ansiedad, depresión o miedo a realizar las actividades que le producen disnea.
- Disminuir las exacerbaciones e ingresos hospitalarios.

Objetivos del programa

Los objetivos globales deben hacer referencia a la concepción holística de los cuidados. Entre ellos consideraremos:

- Educar a la sociedad y a los profesionales de la salud, sobre la importancia de la prevención y detección temprana de las enfermedades respiratorias, con medidas como las campañas de de concienciación de los daños del tabaquismo o la generalización de la espirometría.
- Entrenar y motivar al paciente para mejorar la adherencia al tratamiento, tanto médico como rehabilitador.
- Diseño de un plan de tratamiento individualizado.
- Alcanzar resultados en pacientes: disminución de síntomas y complicaciones, mejora de la tolerancia al ejercicio y calidad de vida.
- Disminución del uso de recursos y gasto sanitario, al descender los ingresos y visitas a urgencias relacionados con reagudizaciones.

Equipo y requerimiento de material

Poner en marcha un programa de rehabilitación precisa un equipo multidisciplinar. Dicho equipo ha de estar coordinado por un médico, en general un neumólogo, que será responsable de la evaluación y de las modificaciones en el programa, que demanden las condiciones particulares de cada paciente.

Un papel fundamental es el de los fisioterapeutas quienes, siguiendo las indicaciones médicas, monitorizarán las diferentes formas de entrenamiento (ejercicio en general y entrenamiento de grupos musculares, reentrenamiento respiratorio y fisioterapia pulmonar).

Asimismo, el equipo contará con diplomados en enfermería, nutricionistas, psicólogos y terapeutas ocupacionales.

Obviamente, se ha de disponer de un espacio físico donde desarrollar la actividad y del utillaje necesario para el entrenamiento muscular general, como son: cicloergímetros, cintas ergométricas, pesas, ergómetros de brazos, etc. Debemos tener en cuenta que, dada la precariedad de la condición física de los pacientes, es imprescindible contar con fuentes de oxígeno y con el material necesario para una crisis aguda, incluyendo desfibrilador y equipo para atender una parada cardiorrespiratoria.

Ubicación de los programas

La rehabilitación respiratoria puede llevarse a cabo en instituciones sanitarias, ya sean hospitales o ambulatorios con gimnasio o instalaciones especialmente diseñadas para el desarrollo del entrenamiento físico. Sin embargo, son cada vez más numerosos los estudios publicados que hacen referencia a programas

domiciliarios, con menor complejidad de medios, pero con resultados muy satisfactorios[19,20].

Selección de los pacientes

El éxito de los programas de rehabilitación está determinado, por lo menos en parte, por la apropiada selección de los pacientes. En principio, la rehabilitación respiratoria está indicada en todo paciente con EPO que, a pesar de un tratamiento médico adecuado, presentan síntomas, preferentemente disnea y/o algún grado de discapacidad o invalidez, debilidad muscular y limitación al ejercicio.

No existen criterios absolutos de exclusión salvo trastornos psiquiátricos que impidan la compresión de las diferentes instrucciones que se han de dar a los pacientes. Ni la edad, ni el hábito de fumar, si hay verdadera voluntad de abandonarlo, desaconsejan la inclusión en el programa. Sí resultan fundamentales la motivación, una buena capacidad de comprensión y un soporte familiar y social adecuados. La persona y su entorno deben ser conscientes de que, si desean que perduren las mejoras conseguidas con el programa, debe haber una continuidad en la realización de los ejercicios y de las diferentes técnicas aprendidas. Esto va a significar, en la mayoría de los casos, un cambio de mentalidad y de hábitos de vida.

Por último, aunque es posible realizar rehabilitación en forma precoz durante las exacerbaciones, para el inicio de un programa estructurado completo, es necesario que el paciente esté en una fase estable de su enfermedad.

Criterios de selección en pacientes ingresados en el hospital[21]

En relación con la EPOC, el paciente puede requerir algún tipo de rehabilitación respiratoria durante un ingreso hospitalario, ya sea producido por una reagudización de su EPOC, por un empeoramiento de la misma secundario a una afección extrapulmonar o como consecuencia de algún procedimiento de diagnóstico o tratamiento requerido. En algunos casos, la rehabilitación con ingreso hospitalario puede obedecer a aspectos logísticos, en pacientes que vivan lejos del centro hospitalario y tengan dificultades para su traslado. Una tercera situación será su inicio junto a intervenciones específicas, como terapia nutricional o ventilación mecánica no invasiva. Por último, hay que considerar a pacientes que salen de la unidad de cuidados intensivos y presentan problemas respiratorios, como retención de secreciones y aquellos en los que falla la extubación.

En los pacientes que ingresan por reagudización de EPOC podemos actuar de dos maneras: se puede iniciar la rehabilitación inmediatamente después del ingreso[21] o postponerla a los días previos al alta, para que continúen con el programa, de forma externa, una vez hayan sido dados de alta hospitalaria. Se ha visto que esta actuación se asocia a una mejor evolución y disminución de los ingresos hospitalarios[22].

Criterios de selección en pacientes externos

Habitualmente, los pacientes incluidos en programas ambulatorios de rehabilitación suelen presentar una EPOC en fase estable, no tienen problemas para desplazarse al centro hospitalario, llevan una vida activa y requieren un seguimiento periódico.

En general, se trata de pacientes con disnea de carácter moderado o grave, y la *British Thoracic Society* sugiere que los pacientes con grado 3 a 5 en la escala MRC serían buenos candidatos[23]. Parece que el grado de obstrucción no tiene que ver con el éxito o fracaso de los programas[24,25] y, en la práctica clínica, se admiten enfermos muy deteriorados, en general como paso previo a intervenciones como reducción de volumen o trasplante pulmonar.

El tema sobre cuándo remitir a los pacientes es controvertida y, por desgracia, los pacientes son frecuentemente enviados cuando el impacto de la enfermedad es severo. Se ha publicado que, en general, los no respondedores al entrenamiento serían aquellos con

TABLA 1. **Componentes de un programa de rehabilitación.**

- Evaluación inicial
  - Test de función pulmonar
  - Evaluación del ejercicio:
    - Fijar o señalar la tolerancia al ejercicio
    - Evaluar los requerimientos de oxígeno
    - Determinar la prescripción de ejercicio
- Educación y entrenamiento en el automanejo
- Fisioterapia respiratoria
  - Higiene bronquial
    - Drenaje postural
    - Técnicas con ondas de choque
    - Técnicas para modificar el flujo espiratorio
    - Técnicas de presión positiva sobre la vía respiratoria
    - Técnicas combinadas de presión positiva inspiratoria y presión negativa espiratoria
  - Técnicas de reentrenamiento respiratorio *(breathing retraining)*
    - Reeducación respiratoria
    - Respiración de labios fruncidos
    - Respiración diafragmática
    - Ventilación lenta controlada
    - Movilizaciones torácicas
  - Uso correcto del equipo
  - Oxigenoterapia
- Apoyo psicosocial
- Entrenamiento físico
  - Fuerza
  - Resistencia
  - Extremidades superiores e inferiores
  - Músculos inspiratorios

limitación ventilatoria severa y sin debilidad muscular[26].

COMPONENTES Y MODELOS DE PROGRAMAS DE REHABILITACIÓN RESPIRATORIA

Los componentes esenciales de la rehabilitación respiratoria se recogen en la tabla 1 y abarcan desde la evaluación inicial hasta todas las medidas de entrenamiento.

Evaluación inicial

Comprende una historia clínica lo mas completa posible, incluyendo historia laboral y familiar, así como evaluación psicosocial. Es importante la comunicación con el médico de atención primaria y con la familia del paciente. Aspectos fundamentales son la actitud tabáquica, el nº de ingresos hospitalarios en el último año y la presencia de enfermedades asociadas que pudieran limitar la ejecución del programa. Tampoco debe olvidarse hacer un registro del tratamiento y la correcta aplicación del mismo.

Hay que tener en cuenta que, cuanto más exhaustiva sea la evaluación inicial, más fácil será fijar unos objetivos realistas y acordes con las necesidades y expectativas del paciente.

Se debe realizar una exploración física completa, con especial énfasis en el estado nutricional evaluado mediante el índice de masa corporal (IMC) y BODE.

Las exploraciones complementarias deben incluir: analítica completa, Rx de tórax, ECG y

estudio funcional completo o, en su defecto, espirometría con test broncodilatador y gasometría arterial basal. Es conveniente medir la fuerza de los músculos inspiratorios y espiratorios con la PImax y PEmax.

Evaluación de los síntomas

Desde el punto de vista respiratorio, es importante dejar constancia de síntomas como la tos, producción de esputos, disnea o fatiga. Pueden ser evaluados de dos maneras: en tiempo real y en la idea que del mismo tiene el paciente.

Con evaluación de la disnea en tiempo real se hace referencia a la percepción de la falta de aire o fatiga del paciente en el momento de la evaluación[27]. A este fin, la escala de Borg[28] y la escala analógica visual, son las más frecuentemente usadas. Además, estas mismas escalas permiten valorar la disnea durante las pruebas de evaluación de la capacidad de ejercicio y durante el entrenamiento. En cuanto a la idea del pacientes en relación con la intensidad de los síntomas, diversos cuestionarios miden la disnea en relación con diferentes actividades y lo mismo ocurre con la tos y la expectoración.

Evaluación de la capacidad de ejercicio

En el paciente con EPOC suele haber una disminución de la actividad física condicionada por la disnea, la desnutrición, miopatía por uso prolongado de esteroides sistémicos y la inflamación crónica. Todo esto tiene como consecuencia cambios en las fibras musculares que dan lugar a disminución en la capacidad aeróbica, lo que condiciona la disminución de la fuerza y resistencia de los músculos.

Existen varias pruebas que evalúan la capacidad de ejercicio. Las mas simples son las pruebas de marcha o caminata. En ellas se mide la distancia recorrida en 2, 3, 6 ó 12 minutos, monitorizándose la frecuencia cardiaca y saturación de oxígeno, así como la disnea y fatiga muscular, mediante la escala de Borg[29]. También muy útil, aunque de menor uso en nuestro ámbito, es la caminata incremental o *shuttle*. Se realiza en una superficie plana, con una distancia de 10 metros, limitada por dos conos. Una locución grabada da las instrucciones e indica cuándo se debe incrementar la velocidad del paso. Está muy bien estandarizada y correlaciona el consumo máximo de oxígeno con una prueba de esfuerzo submáxima[30].

La prueba de esfuerzo cardiopulmonar puede ser útil en la evaluación de la capacidad de ejercicio y para la prescripción del programa de entrenamiento. Puede ser incremental hasta el esfuerzo máximo limitado por los síntomas o a trabajo constante. Por desgracia, la complejidad de su realización y su costo limitan su uso a centros especializados.

Medida de la calidad de vida

La calidad de vida ha sido definida "como el intervalo entre lo que se desea en la vida y lo que se consigue"[31]. La calidad de vida relacionada con la salud hace especial énfasis en las áreas de la vida que se afectan más por el estado de salud y reflejan el impacto de las enfermedades respiratorias en la habilidad para realizar las actividades de la vida diaria. La calidad de vida relacionada con la salud se evalúa mediante cuestionarios, ya sean genéricos o específicos de una determinada enfermedad.

Los cuestionarios genéricos, como el SF-36, el *Sickness Impact Profile,* el *Nottingham Health Profile*, y otros, miden la calidad de vida en general, por lo que incluyen factores que pueden ser importantes pero, por el contrario, no reflejan de forma exclusiva el impacto de la enfermedad considerada.

Actualmente existen varios específicos para la EPOC que han sido validados al español. El *Chronic Respiratory Questionnarie* CRQ consta de 26 tareas con cuatro dominios, disnea, fatiga, componente emocional y control de la enfermedad. El paciente escoge cinco actividades de un total de 26, en las que siente mayor disnea, fatiga, emoción y sensación de falta de control sobre la enfermedad. La puntuación es de 20 a 140. Cuanta mayor puntuación, mejor calidad de vida. Ha sido vali-

TABLA 2. **Elementos del programa de educación.**

Temas educativos	Nº de sesiones	Duración de la sesión	Frecuencia	Personal	Material
- Anatomía pulmonar - Fisiopatología - Uso apropiado medicamentos - Uso de oxígeno y equipos - Manejo de secreciones - Prevención de infecciones - Beneficios ejercicio - Conservación de energía - Cómo viajar - Nutrición - Sexualidad - Problemas socioeconómicos - Problemas psicológicos	4-10	1-3 horas	2 veces por semana las 2 primeras semanas 1 vez por semana hasta completar 10 semanas	Médicos Especialistas Fisioterapeuta Enfermera Psicólogo Trabajador social Dietista	Fascículos educativos Transparencias Posters

dado, tiene buena reproductibilidad y sensibilidad para detectar cambios después de una intervención.

El *Pulmonary Functional Status and Dyspnea Questionnaire* fue desarrollado por Laureau y cols.[32]. Es autoaplicable y evalúa disnea, fatiga y aspectos emocionales durante actividades como cocinar, bañarse, etc. Cada síntoma se califica del 1 al 10. A más baja calificación, mejor función.

El *St. George´s Respiratory Questionaire*[33] se autocontesta entre 10 y 15 minutos. Es muy sensible para asma y EPOC. Considera 76 ítems distribuidos en tres dominios: síntomas respiratorios, actividad y repercusión de la enfermedad en el aspecto psicosocial. La puntuación es del 0 al 100. Es mejor el resultado cuanto menor es la puntuación. Hay muchos otros cuestionarios, pero los mencionados son los más utilizados y disponen de versión española.

Componentes terapéuticos del programa

Incluyen todas las medidas a integrar en un programa de rehabilitación.

Educación

La educación del paciente y de su familia son básicos en el proceso de rehabilitación. Del conocimiento de la enfermedad nace la aceptación de la misma, pero eso no debe implicar la resignación ante la adversidad, sino un mejor uso de las posibilidades terapéuticas disponibles.

El programa educacional debe incluir conocimiento de la enfermedad y de su tratamiento, así como consejos higiénico-dietéticos y de organización de la vida cotidiana. Las sesiones y su organización se especifican en la tabla adjunta (Tabla 2).

Fisioterapia respiratoria

Su objetivo es mejorar la movilidad de la caja torácica, facilitar el aclaramiento muco-

FIGURA 1. Diferente aparataje utilizado en rehabilitación respiratoria.

ciliar, mejorar el patrón ventilatorio y conseguir la desensibilización progresiva a la disnea. La técnica fundamental es el *reentrenamiento del diafragma*, que permite hacer este músculo más eficaz y disminuir el costo del trabajo respiratorio. Esto se consigue mediante el cambio de fibras tipo IIa y IIx (glicolíticas fatigables) por fibras tipo I (oxidativas no fatigables y de alta resistencia) con lo que disminuirá el coste respiratorio al aumentar la capacidad inspiratoria y el volumen corriente. Para lograrlo es necesaria la constancia y es importante que se haga sin la participación de los músculos accesorios, que representan un alto costo energético y suponen riesgo de fatiga e insuficiencia respiratoria.

La *respiración con labios fruncidos* intenta crear una presión retrógrada que evite el colapso de la vía aérea y disminuya el trabajo respiratorio. Se duplica o triplica el tiempo espiratorio, lo que permite que aumente el tiempo disponible para el intercambio gaseoso.

En relación con la *higiene bronquial,* tiene como objetivo el mantener la vía aérea limpia de secreciones y permeable, disminuyendo la resistencia al flujo de aire[34]. El *drenaje postural* se basa en el efecto de la gravedad, para hacer que las secreciones fluyan desde la periferia hacia la vía aérea de mayor calibre. Junto a este se utilizan diversas *técnicas de percusión* manuales o con soporte mecánico de diversos tipos.

Apoyo psicosocial

Se combina con técnicas de relajación cuyo objetivo fundamental es disminuir la ansiedad que a menudo acarrea la enfermedad y disminuir el trabajo y energía que ocasiona la respiración.

Entrenamiento físico (Figs. 1 y 2)

El entrenamiento físico constituye el núcleo fundamental de la rehabilitación respiratoria, puesto que el acondicionamiento cardiovascular al ejercicio aeróbico se logra ejercitando miembros superiores e inferiores y músculos respiratorios. En el conjunto del entrenamiento muscular hay que considerar frecuencia, intensidad y modo.

Frecuencia

Aunque no existe un completo consenso, en general se acepta que lo mejor son tres sesiones semanales supervisadas, aunque pue-

FIGURA 2. Vista general de un gimnasio.

den combinarse sesiones supervisadas con otras adicionales en domicilio y sin supervisar[23]. En la mayoría de los casos, las sesiones son de hora y media de ejercicio aunque, en casos de gran invalidez, las sesiones han de ser más cortas y frecuentes.

Los programas deben durar entre 8 y 12 semanas. Menos de 7 semanas, en general parece que no inducen a cambios significativos[35]. Cuando se produce una reagudización mientras realizan el programa, debe reiniciarse al recuperarse con el mínimo de carga tolerable, primero en tiempo y luego en intensidad.

Intensidad

Se puede realizar un entrenamiento de fuerza o un entrenamiento de resistencia y la intensidad del mismo debe basarse en la información clínica, en los datos obtenidos mediante las pruebas de evaluación de ejercicio y en los síntomas objetivados durante las sesiones.

Si se dispone de prueba de esfuerzo previa, se suele prescribir una carga de trabajo que corresponde al 60 a 80 % del consumo máximo de oxígeno, que debe poder mantenerse de 20 a 30 minutos. Si no se dispone de esta prueba se recomienda que se monitoricen los signos, saturación de oxígeno (ha de estar por encima de 90 %), frecuencia cardiaca máxima (no por encima del 85 % de la teórica máxima) y en la escala de Borg para la disnea y la fatiga muscular no por encima de 4.

Durante toda la sesión de ejercicio se han de monitorizar la saturación de oxígeno y la frecuencia cardiaca y, al término de cada apartado del entrenamiento, se preguntará al paciente sobre la disnea y la fatiga. Al principio y al final de ejercitar miembros superiores e inferiores deben realizarse cinco minutos de dicho ejercicio sin carga, lo que correspondería al calentamiento y enfriamiento, respectivamente.

Cada tres a cinco sesiones se aumenta la carga, de acuerdo con la evolución del paciente y siempre que se mantengan en límites

correctos los parámetros de saturación y frecuencia cardiaca mencionados. Si el paciente no tolera bien los incrementos de carga, se debe hacer más lentamente pues eso evitará el desánimo y puede que el abandono del programa por parte del paciente.

En pacientes con gran limitación, una estrategia es realizar entrenamiento de baja intensidad o bien intervalos de reposo. También se utilizan técnicas de electroestimulación previas y, una vez se mejora la condición física, se pueden utilizar los diferentes aparatos de ejercicio de manera que, cuando se llega al entrenamiento continuo, el paciente lo tolera con mayor facilidad[36].

Modo o manera

Para conseguir el entrenamiento muscular se puede utilizar cualquier aparataje diseñado para el ejercicio aeróbico que ejercite grupos de músculos largos, como el cicloergómetro, la cinta ergométrica, la caminata o el ergómetro de brazos. Además, también puede realizarse entrenamiento utilizando bandas elásticas, pesas, natación, ejercicios contra gravedad, de silla, etc.

Músculos respiratorios

El entrenamiento de los músculos respiratorios merece una consideración adicional, puesto que requiere técnicas diferentes. Se ha visto que la función de los músculos respiratorios está disminuida en la EPOC[37] y en un metaanálisis[38] se observó que, después del entrenamiento, se producía una mejoría significativa tanto de la fuerza de dichos músculos, como de la resistencia, pero sin cambios significativos en la capacidad de ejercicio.

En cualquier caso, para entrenarlos se suelen utilizar dispositivos umbral *(Threshold de Respironic)*, y generalmente se introducen en mitad del programa cuando el paciente domina la respiración diafragmática. Debe realizarse entrenamiento cinco días a la semana, bien en una sesión de 30 minutos o en 2 sesiones de 15 minutos por la mañana y 15 por la tarde cada una de ellas. En cuanto a la intensidad, se comienza con cargas del 30 al 40 % de la PImax, subiendo un par de puntos cada dos semanas, si el paciente realiza las sesiones sin esfuerzo importante. Si el paciente lo requiere, al aparato puede añadirse un pequeño dispositivo para administrar la oxigenoterapia a la vez que realiza el ejercicio. Conviene evaluar la PImax a los dos meses de comenzar el entrenamiento para recomendar, o no, seguir con el mismo.

EVALUACIÓN DE LOS RESULTADOS DE UN PROGRAMA

A la hora de evaluar los resultados de un programa de rehabilitación, es importante valorar la importancia de un cambio de vida y mentalidad por parte del paciente, que haga que siga ejercitándose. En ausencia de esto, las mejorías conseguidas disminuyen a los 18 meses[39], como consecuencia de la inconstancia en entrenamiento[40].

Para evaluar los beneficios de una intervención terapéutica, hay que cuantificar los cambios observados en los objetivos perseguidos. En el caso de la rehabilitación respiratoria es fundamental analizar los cambios en tolerancia al ejercicio y en calidad de vida.

Desde un aspecto clínico, la evaluación de la tolerancia al ejercicio se puede hacer mediante la prueba de la caminata de seis minutos. Se consideran significativas mejorías de entre 50 y 54 metros[41]. En cuanto a los cambios de calidad de vida, si consideramos el CRQ, la significación clínica está dada por un cambio mínimo de 0,5 por cada rectivo o 10 puntos en el total del cuestionario. En el *St. George* o SGRQ, un cambio de cuatro puntos es clínicamente significativo.

SUMARIO DE RECOMENDACIONES

Actualmente, existen recomendaciones claras que han sido publicadas por las sociedades científicas en relación con el papel de la rehabilitación, que han sido llevadas a cabo de acuerdo con la evidencia clínica disponible. Entre estas recomendaciones caben destacar las que han realizado conjuntamente, la ACCP *(Ameri-*

can College of Chest Physicians) y la AACVPR *(American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation)*, que aparecieron publicadas en 2007[8] y merece la pena resumir.

El sistema de ACCP para graduar las recomendaciones en las guías está basado en la relación entre la fuerza de la evidencia y el balance de los beneficios, el riesgo y la carga. Con estas premisas las recomendaciones se agrupan en dos niveles: fuerte (grado 1) y débil (grado 2). Si los beneficios pesan más que el riesgo, la recomendación es fuerte. Si el balance entre riesgos y beneficios está equilibrado, la recomendación es débil. La fuerza de la evidencia se clasifica en base a la calidad de los datos en tres categorías: alta (grado A); moderada (grado B); y baja (grado C).

En base a esto se enumeraron las siguientes recomendaciones:

1. Ejercitar los músculos de la deambulación debe ser un componente indispensable dentro de un programa de rehabilitación respiratoria.
   Grado de Recomendación: 1A
2. La rehabilitación respiratoria mejora la disnea en pacientes con EPOC.
   Grado de Recomendación: 1A
3. La rehabilitación respiratoria mejora la calidad de vida relacionada con la salud
   Grado de Recomendación: 1A
4. La rehabilitación respiratoria reduce los días de hospitalización y la utilización de los recursos sanitarios.
   Grado de Recomendación: 2B
5. Rehabilitación respiratoria es costo efectiva en los pacientes con EPOC.
   Grado de Recomendación: 2C
6. No hay suficiente evidencia que determine si la rehabilitación respiratoria mejora la supervivencia en pacientes con EPOC. No se propone recomendación.
7. Hay beneficios psicosociales de los programas de rehabilitación respiratoria en pacientes con EPOC.
   Grado de Recomendación: 2B
8. Seis a 12 semanas de rehabilitación respiratoria producen beneficios en diferentes parámetros, que declinan gradualmente entre 12 y 18 meses. Algunos beneficios, como la calidad de vida relacionada con la salud, pueden permanecer bajo control por encima de los 18 meses.
   Grado de Recomendación: 1C
9. Los programas de al menos 12 semanas, producen mayores beneficios y sostenidos, que los programas cortos.
   Grado de Recomendación: 2C
10. Las estrategias de mantenimiento después de la rehabilitación tienen unos efectos modestos a largo plazo.
    Grado de Recomendación: 2C
11. El entrenamiento de extremidades inferiores de alta intensidad, produce mayores beneficios fisiológicos que el de baja intensidad en pacientes con EPOC.
    Grado de Recomendación: 1B
12. Ambos, ejercicio de alta y baja intensidad, producen beneficios clínicos en los pacientes con EPOC.
    Grado de Recomendación: 1A
13. La adición de un entrenamiento de fuerza, al programa de rehabilitación respiratoria, aumenta la fuerza de los músculos, además de su masa.
    Fuerza de la evidencia: 1A
14. Actualmente la evidencia científica no avala el uso rutinario de anabolizantes en rehabilitación respiratoria para pacientes con EPOC.
    Grado de recomendación: 2C
15. Entrenamiento de resistencia de extremidades superiores sin apoyo, es beneficioso en pacientes con EPOC y debería ser incluido en los programas de rehabilitación respiratoria.
    Grado de Recomendación: 1A
16. Las evidencias científicas no apoyan el uso rutinario del entrenamiento de músculos respiratorios como un componente indispensable de los programas de rehabilitación respiratoria.
    Grado de Recomendación: 1B
17. La educación debe ser un componente integral de los programas de rehabilitación res-

piratoria. La educación incluirá información que contribuya al automanejo, prevención y tratamiento de las exacerbaciones.
Grado de Recomendación: 1B

18. Hay una mínima evidencia que soporte los beneficios de las intervenciones psicosociales como modalidad terapéutica única.
Grado de Recomendación; 2C
19. Aunque faltan evidencias científicas probadas, la práctica habitual y la opinión experta soporta la inclusión de la intervención psicosocial como componente de un programa integral de rehabilitación respiratoria para pacientes con EPOC.
20. El oxígeno suplementario puede ser usado durante el entrenamiento en pacientes con hipoxemia severa inducida por el ejercicio.
Grado de Recomendación; 1C
21. Administrar oxígeno suplementario en los programas de entrenamiento de alta intensidad, en los pacientes sin hipoxemia inducida por le ejercicio, puede producir beneficios adicionales en el ejercicio de resistencia.
Grado de Reconocimiento: 2C
22. La ventilación no invasiva, como elemento adicional, en pacientes seleccionados con EPOC severa, produce mejoría modesta adicional en el desarrollo del ejercicio.
Grado de Recomendación: 2B
23. Hay evidencia insuficiente que soporte el uso rutinario de suplementos nutricionales en rehabilitación respiratoria en pacientes con EPOC. No se propone recomendación.
24. La rehabilitación respiratoria es también beneficiosa para algunos pacientes con enfermedades crónicas diferentes de la EPOC.
Grado de Recomendación: 1B
25. Aunque no hay recomendación por falta de evidencia científica, la práctica habitual y la opinión de expertos sugieren que la rehabilitación respiratoria para pacientes con enfermedades crónicas diferentes de la EPOC debe ser modificada para incluir estrategias específicas de tratamiento, para enfermedades y pacientes. Además de las estrategias comunes de tratamiento en ambos casos, pacientes con EPOC y no-EPOC.

CONCLUSIONES

Para concluir este capítulo, queda manifestar el hecho de que existe una clara contradicción entre los beneficios asociados a la rehabilitación respiratoria y la escasa implantación de la misma en nuestro ámbito, aunque es de esperar que su uso avance y llegue a consolidarse como una forma habitual de tratamiento para los pacientes con EPOC. En esa dirección, la reciente publicación por parte del Ministerio de Sanidad de la "Estrategia en la EPOC del Sistema Nacional de Salud", donde la rehabilitación respiratoria aparece como tratamiento de primera línea, podría ser un punto de inflexión que propicie un cambio amplio en el enfoque, tanto diagnóstico como terapéutico, de esta enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Green RH, Singh SJ, Williams J, Morgan MD. A randomised controlled trial of four weeks versus seven weeks of pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 2001; 56: 143-5.
2. Salman GF, Mosier MC, Beasley BW, Calkins DR. Rehabilitation for patients with chronic obstructive pulmonary disease. Metanalysis of randomized controlled trials. J Gen Inter Med. 2003; 18: 213-21.
3. Wijkstra PJ, Vergert EM, Van Altena R, Otten V, Kraan J, Postma DS, et al. Long term benefits of rehabilitation at home on quality of life and exercise tolerance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 1995; 50: 824-8.
4. Singh SJ, Smith DL, Hyland ME. A short outpatient pulmonary rehabilitation programme: immediate and longer-term effects on exercise performance and quality of life. Respir Med. 1998; 92: 1146-54.
5. Peces-Barba G, Barberá JA, Agustí A, Casanova C, Casas A, Izquierdo JL. Guía Clínica SEPAR-ALAT de diagnóstico y tratamiento de la EPOC. Normativa SEPAR.
6. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. http://www.goldcopd.com

7. Nici L, Donner C, Wouters E, Zuwallack R, Ambrosino N, Bourbeau J, et al. American Thoracic Society; European Respirtory Society. ATS/ERS statement on pulmonary rehabilitation. Am J Respir Crit Care Med. 2006; 173 (12): 1390-413.
8. Ries AL, Bauldoff GS, Carlin BW, Casaburi R, Emery CF, Mahaler DA, et al. Pulmonary rehabilitation: joint ACCP/AACVPR evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2007; 131 (5 Suppl): 4S-42S.
9. Troosters T, Casaburi R, Gosselink R, Decramer M. Pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. AM J Respir Crit Care Med. 2005; 172 (1): 19-38.
10. De Lucas P, Gúell R, Sobradillo V, Jiménez CA, Sangenis M, Montemayor T, et al. Rehabilitación respiratoria. Normativa SEPAR. Arch Bronconeumol. 2000; 36: 257-74.
11. Ramírez-Sarmiento A, Orozco-Levi M. El entrenamiento muscular debe administrarse como un fármaco. Arch Bronconeumol. 2008; 44 (3): 119-21.
12. Güell MR, Díez JL, Sanchís J. Rehabilitación respiratoria y fisioterapia respiratoria. Un buen momento para su impulso. Arch Bronconeumol. 2008; 44 (1): 35-40.
13. Gúell Rous R, De Lucas Ramos P. En: Rehabilitación Respiratoria. Madrid: Medical & Marketing Communications; 1999.
14. Barach AL, Bickerman HA, Beck G. Advances in the treatment of non-tuberculous pulmonary disease. Bull NY Acad Med. 1952; 28 (6): 353-84.
15. Petty TL, Nett LM, Finigan MM, Brink GA, Corsello PR. A comprehensive care program for chronic airway obstruction. Methods and preliminary evaluation of symptomatic and functional improvement. Ann Intern Med. 1969; 70 (6): 1109-20.
16. Belman MJ, Kendregan BA. Exercise training fails to increase skeletal muscle enzymes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Respir Dis. 1981; 123 (3): 256-61.
17. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. A statement of the American Thoracic Society and European Respiratory Society. Am J Respir Crit Care Med. 1999; 159 (4 Pt2): S1-S40.
18. Domínguez Flores ME. Rehabilitación Pulmonar. En: Enfermedades Respiratorias. Temas selectos. España: Elsevier; 2006.
19. Muñoz A, Pascual J, Ferrando C, Arnal A, Vergara I, Sevila V.Home-Based Pulmonary Rehabilitation in very severe COPD. Is it safe and useful? J Cardiopulm Rehabil. 2009; 29: 325-31.
20. Gúell R, De Lucas P, Gáldiz JB, Montemayor T, et al. Home vs Hospital-Based Pulmonary Rehabilitation for patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Spanish Multicente Trial. Arch Bronconeumol. 2008; 44 (10): 512-8.
21. Donner C, Ambrosino N, Golstein R. En: Pulmonary Rehabilitation. Great Britain: Hodder Arnold; 2005.
22. Seymour M, Moore L, Jolley C, Ward K, Creasey J, Steier J, et al. Outpatient pulmonary rehabilitation following acute exacerbation of COPD. Thorax. 2010; 65: 423-8.
23. British Thoracic Society Standards of Care Subcommittee on Pulmonary Rehabilitation. Pulmonary rehabilitation. Thorax. 2001; 56: 827-34.
24. ZuWallack RL, Patel K, Reardon JZ y cols. Predictors of improvement in 12 min walking distance following a six weeks outpatient rehabilitation programme. Chest. 1991; 99: 805-8.
25. Wedzicha JA, Bestall JC, Garrod R, Garnham R, Paul EA, Jones PW. Randomizes controlled trials of pulmonary rehabilitation in severe chronic obstructive pulmonary obstructive pulmonary disease patients, stratified with MRC dyspnea scale. Eur Respir J. 1998; 12: 336-69.
26. Troosters T, Goselik R, Decramer M. Exercise training COPD: how to distinguish responders from nopo responders. J Cardiopulmonary Rehab. 2001; 21: 10-7.
27. ZuWallack R, Lareau S, Meek P. The effect of pulmonary rehabilitation on dyspnea. En: Mahler D, editor. Lung biology in health and disease: dyspnea. New York: Marcel Decker; 2004.
28. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. Med Sci Sports Exerc. 1982; 14: 377-81.
29. ATS Commitee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement. Guidelines for the seix-minute walk test. Am J Resp Crit Care Med. 2002; 166: 111-7.
30. Singh SJ, Morgan MD, Scott S, Walters D, Hardman AD. Developtment of a shuttle walking test of disability in patients with chronic airways obstruction. Thorax. 1992; 47 (12): 1119-24.

31. Carr AJ, Gibson B, Robinson PG. Measuring quality of life: is quality of life determined by expectations or experience? BMJ. 2001; 322: 1240-3.
32. Lareau SC, Carrieri-Kohlman V, Janson-Bjerklie S, Ross P. Developtmen and testing of the pulmonary functional status and dyspnea questionnaire. Heart Lung. 1994; 23: 242-50.
33. Jones PW, Quirkk FH, Baveystock CM, Littlr-johns P. A complete measure of health status for chronic airflow limitations: St George´s respiratory questionnaire. Am Rev Resp Dis. 1992; 145: 1321-7.
34. Lester M, Flume P. Airway-Clearance Therapy Guidelines and Implementation. Respiratory Care. 2009; 54 (6): 733-8.
35. Ringback TJ, Broendum E, Hemmingsen L, et al. Rehabilitation af patients with chronic obstructive pulmonary disease: exercise twice a week is not sufficient. Respir Med. 2000; 94: 150-4.
36. O´Shea S, Taylor N, Paratz J. Peripheral Muscle Strength Training in COPD. A systematic Review. Chest. 2004; 123 (3): 903-14.
37. Galdiz JB. Función de los músculos respiratorios en la EPOC. Arch Bronconeumol. 2000; 36: 275-85.
38. Smith K, Cook D, Guyatt GH, Madhavan J, Oxman AD. Respiratory muscle training in chronic airflow limitation: A metaanalysis. Am Rev Respir Dis. 1992; 145: 533-9.
39. Ries AL, Kaplan R, Linberg T, et al. Effects of pulmonary rehabilitation on physiologic and psycosocial outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Ann Intern Med. 1995; 122: 823-32.
40. Griffits TL, Burr ML, Campbell JA, et al. Results at 1 years of outpatient multidisciplinary pulmonary rehabilitation: a randomised controlled trial. Lancet. 2000; 355: 362-8.
41. Lacasse Y, Martin S, Lasserson TJ, Goldstein RS. Meta-anaysis of respiratory rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. A Cocrhane systematic review. Eura Medycophys. 2007; 43(4): 475-85.Review.
42. Estrategia en EPOC del Sistema Nacional de Salud. Sanidad 2009. Madrid: Ministerio de Sanidad y Política Social; 2009. p. 152-7.

CIRUGÍA DE REDUCCIÓN DE VOLUMEN Y TRASPLANTE PULMONAR

David Gómez de Antonio, Silvana Crowley Carrasco, José Luis Campo-Cañaveral de la Cruz

INTRODUCCIÓN

Como ya ha sido extensamente desarrollado en capítulos anteriores de este libro, el tratamiento médico óptimo de los pacientes con enfisema severo se basa en una combinación de broncodilatadores, antibióticos y esteroides cuando están indicados, abandono del hábito tabáquico y el empleo de oxígeno crónico domiciliario. Estas dos últimas son las únicas opciones terapéuticas que han demostrado reducir la mortalidad de estos pacientes.

En la primera parte de este capítulo desarrollaremos una tercera alternativa terapéutica, complementaria a las anteriores que, pese a haber demostrado también prolongar la supervivencia de los pacientes con enfisema severo, no ha conseguido todavía la aceptación esperada. También decribiremos brevemente alguna de las nuevas técnicas endobronquiales que emergen como alternativa menos invasiva para reducir el volumen pulmonar.

En la segunda parte detallaremos las características concretas del trasplante pulmonar para la indicación de EPOC, que sigue manteniéndose como la primera indicación de trasplante, por delante de la fibrosis pulmonar idiopática.

CIRUGÍA DE REDUCCIÓN DE VOLUMEN

La base fisiopatológica de la cirugía de reducción de volumen (CRV) consiste en resecar aquellas zonas del pulmón enfisematoso que no están contribuyendo al intercambio eficaz de gases, y que provocan una situación de hiperinsuflación dinámica y un excesivo esfuerzo para llevar a cabo los movimientos respiratorios en estos pacientes. Con ello se consigue, no sólo mejorar la relación ventilación perfusión sino que, además, al reducir el volumen pulmonar, tanto el diafragma como los músculos accesorios de la respiración se encuentran en situación más favorable para poder realizar su función, lo cual se traduce en una mejoría en la capacidad de ejercicio, la calidad de vida y la oxigenación de estos pacientes.

Fue Brantingan, en 1957, quien aplicó por primera vez el principio de resecar las zonas de parénquima pulmonar no funcionante para aliviar la disnea en pacientes con enfisema[1]. Aunque en su trabajo publica una mejoría clínica del 75%, el procedimiento no fue bien acogido debido a la excesiva mortalidad perioperatoria (18%) y a la falta de indicadores objetivos para poder medir ese beneficio clínico.

Varios autores a partir de ese momento probaron diferentes técnicas de ablación del tejido pulmonar enfisematoso con resultados discordantes[2-4] hasta que, en 1995, el grupo de Cooper describe la cirugía de reducción de volumen (CRV) tal y como la conocemos en la actualidad[5]. En su serie de 20 pacientes sometidos a CRV por esternotomía media describe una mortalidad postoperatoria de cero, un incremento del FEV_1 del 82% y una mejoría más discreta en la disnea, el test de caminar 6 minutos y la calidad de vida.

Desde entonces la técnica comienza a ser utilizada en diversos centros, con criterios de selección y manejo perioperatorio tan dispares como las cifras de morbimortalidad publicadas[6-9], motivo por el cual se diseñó el estudio prospectivo randomizado sobre CRV más amplio realizado hasta la fecha (NETT)[10]. En este estudio se comparaban los resultados a

TABLA 1. **Resultados por grupos de pacientes (NETT).**

	LLSS	No LLSS
Baja capacidad de ejercicio	Supervivencia, capacidad de ejercicio y calidad de vida	Calidad de vida
Alta capacidad de ejercicio	Capacidad de ejercicio y calidad de vida	RR 2,8

LLSS: lóbulos superiores; RR: riesgo relativo.

corto y largo plazo entre dos grupos de pacientes, uno de ellos con tratamiento médico óptimo, y el otro con tratamiento médico más CRV.

Como era de esperar, el grupo quirúrgico presentaba una mayor mortalidad a los 90 días (7,9% *vs* 1,3%)[11], sin embargo, estas diferencias no se observaban al analizar la mortalidad global a 5 años. En cuanto a la capacidad de ejercicio, las diferencias favorecían claramente al grupo quirúrgico a los 6, 12 y 24 meses, y lo mismo ocurría con el test de caminar 6 minutos, los parámetros espirométricos, la disnea y la calidad de vida de los pacientes.

El NETT fue capaz de detectar a un grupo de pacientes a los que la CRV no ofrecía ningún beneficio, con una mortalidad a los 30 días del 16% y malos resultados a largo plazo. Estos pacientes se caracterizaban por presentar un FEV_1 menor del 20% y enfisema homogéneo o bien FEV_1 menor del 20% junto con DLCO también por debajo del 20%.

Excluyendo a los pacientes de este grupo de alto riesgo del análisis, los resultados de la CRV son más que favorables (Tabla 1).

Se definieron dos características fundamentales (localización predominante de las áreas enfisematosas y capacidad de ejercicio) que permitieron diferenciar distintos grupos con resultados similares en cuanto a las variables más importantes, supervivencia, capacidad de ejercicio y calidad de vida[11].

Aquellos pacientes con enfisema de predominio en lóbulos superiores y baja capacidad de ejercicio obtuvieron mejores resultados con CRV en términos de supervivencia [riesgo relativo (RR) de 0,47], capacidad de ejercicio (30% *vs* 0%) y calidad de vida (48% *vs* 10%). Si tenían buena capacidad de ejercicio preoperatoria, entonces perdían la ventaja en supervivencia pero mantenían el efecto en cuanto a mejoría de la capacidad de ejercicio y calidad de vida.

Los pacientes con predominio de enfisema en lóbulos no superiores y baja capacidad de ejercicio presentaron mejoría en su calidad de vida. Si tenían buena capacidad de ejercicio preoperatoria entonces la CRV no ofrecía ningún beneficio, más bien al contrario, con un RR de mortalidad del 2,8.

En términos generales, el análisis de toda la serie de pacientes del NETT con una media de seguimiento de 4,3 años, ofrecía unos resultados superiores para la CRV en términos de supervivencia (0,11 muertes por persona y año *vs* 0,13), capacidad de ejercicio (hasta los 3 años después de la cirugía) y calidad de vida (hasta los 5 años después de la cirugía)[12]. Un análisis por subgrupos también a largo plazo ofrecía resultados similares a los descritos más arriba para los grupos de enfisema de predominio en lóbulos superiores, efecto que se mantenía hasta los 5 años. En cuanto al grupo de enfisema de predominio en lóbulos no superiores con baja capacidad de ejercicio, al cabo de los tres años perdían el beneficio observado en la calidad de vida[12].

Consideraciones técnicas

Aún hoy sigue existiendo controversia sobre el abordaje más correcto para la CRV. Los estudios previos al NETT disponibles tení-

FIGURA 1. Detalle CRV por CVT (línea de grapas reforzada).

an un tamaño insuficiente y no eran randomizados, aun así parecía existir una cierta ventaja del abordaje por cirugía videotoracoscopia (CVT) en cuanto a la recuperación más precoz de los pacientes, si bien los resultados relativos a morbimortalidad y mejoría en los parámetros respiratorios eran similares[5,7,13-15].

En el estudio NETT[16] se observó que ambos tipos de intervención ofrecían idénticos resultados en cuanto a morbimortalidad, mejoría espirométrica, capacidad de ejercicio y calidad de vida, si bien el abordaje mínimamente invasivo conseguía menor estancia hospitalaria y, por lo tanto, menores costes. Por ello, desde entonces el abordaje por CVT se considera el gold estándar en la CRV (Fig. 1).

Otro punto de discusión sigue siendo si se debe realizar bilateral o unilateral secuencial, reservando el lado contralateral para el futuro. Argumentos a favor del abordaje bilateral son una mejoría funcional prácticamente del doble y una estancia hospitalaria muy similar. A favor del abordaje unilateral está el hecho de que el beneficio que se obtiene tras CRV es temporal, dura aproximadamente entre 2 y 3 años, momento en el cual se podría realizar CRV en el pulmón contralateral prolongando así la mejoría en la calidad de vida de estos pacientes. En lo que existe consenso es en que no se debe realizar una CRV bilateral si un pulmón es claramente mucho más enfisematoso que el otro, si aparece inestabilidad hemodinámica durante la cirugía sobre el primer pulmón o si la fuga aérea tras la cirugía del primer pulmón es excesiva[5,7,13,17].

Morbimortalidad postoperatoria

La CRV presenta una mortalidad y una morbilidad superior a la de cualquier otro tipo de intervención en cirugía torácica debido, fundamentalmente, a las características de los pacientes a los que se indica esta cirugía.

La mortalidad a los 30 y 90 días oscila alrededor del 2 y el 5%, respectivamente, en centros con experiencia, y las causas más frecuentes de muerte son las complicaciones de origen respiratorio (29,8%), seguidas de las cardiovasculares (20%).

La edad, FEV_1 bajo y DLCO baja son factores predictivos para el desarrollo de complicaciones respiratorias, mientras que la edad avanzada, el uso de esteroides orales y el enfisema de predominio no en lóbulos superiores se asocian a complicaciones cardiovasculares[18].

La complicación postoperatoria más frecuente es la fuga aérea prolongada (> 7 días), independientemente del tipo de abordaje (VATS o esternotomía media) y del refuerzo de las suturas mecánicas. Los factores de riesgo más importantes asociados a la aparición de esta complicación son la presencia de adherencias a la pleura, DLCO baja y el uso de corticoides.

Otras complicaciones respiratorias menos frecuentes son las infecciones pulmonares y el tromboembolismo pulmonar.

Las complicaciones cardiacas más frecuentes son arritmias e infarto de miocardio.

No obstante, las mejoras en la técnica quirúrgica, así como en la selección de los pacientes y la optimización en el manejo perioperatorio han permitido reducir la morbimortalidad de este procedimiento ostensiblemente, especial en centros con elevado volumen de casos.

Coste efectividad

Pese a que la impresión general es de que la CRV implica un gasto excesivo, lo cierto es

que el análisis en cuanto a coste efectividad que se ha llevado a cabo recientemente con los datos del estudio NETT, midiendo los costes por años ganados ajustados a calidad de vida han puesto de manifiesto que, no sólo resultaba más ventajoso que el tratamiento médico aislado sino que, además, esta ventaja se mantiene a largo plazo, incluso excluyendo el grupo de mayor riesgo[19,20].

Enfisema homogéneo

Desde los primeros datos publicados en el estudio NETT, la CRV sólo se ha ofrecido a pacientes con enfisema heterogéneo. Algunos grupos postulan que los cambios que se producen en la fisiología de la musculatura respiratoria y en la disposición de la caja torácica tras CRV ofrecerían cierto beneficio a pacientes con enfisema sin claras regiones diana. En ese sentido, Weder y cols.[21] han publicado recientemente un interesante trabajo en el que comparan 2 grupos de pacientes en los que se realiza CRV mediante cirugía videotoracoscópica (CVT), uno con enfisema homogéneo y el otro con enfisema heterogéneo. En ambos grupos se observaron mejoras significativas respecto a la situación prequirúrgica en los parámetros de función pulmonar, test de caminar 6 minutos y grado de disnea. Pese a que la mortalidad perioperatoria fue baja en ambos grupos (menor del 1 %), la supervivencia sin trasplante pulmonar a los 5 años fue menor en el grupo de pacientes con enfisema homogéneo.

En este estudio, se excluyen del programa de CRV a pacientes con afectación homogénea con baja reserva funcional, DLCO menor del 20 %, hipertensión pulmonar o evidencia radiológica de gran destrucción parenquimatosa, en los que se debe indicar directamente trasplante pulmonar.

Este trabajo abre la puerta de la CRV a pacientes muy bien seleccionados con enfisema de distribución homogénea.

Déficit de alfa-1-antitripsina

No existen muchos datos referentes a la CRV en los pacientes con enfisema secundario a déficit de alfa-1-antitripsina. Teóricamente estos pacientes podrían ser candidatos a CRV en base a las mismas premisas fisiopatológicas que se aplican para el resto de pacientes con enfisema, con la peculiaridad de que, en más de la mitad de los casos, el enfisema es de predominio en lóbulos inferiores. La evidencia disponible apunta un beneficio objetivable en cuanto a disnea, test de caminar 6 minutos y parámetros respiratorios durante 6-12 meses en estos pacientes. A partir de ese momento, en la mayoría de las series se observa un rápido retroceso en esa mejoría hasta volver al punto de partida al cabo de unos dos años[22-26].

La mayoría de los grupos, debido a la acuciante escasez de órganos para el trasplante, plantean la CRV en estos pacientes como un puente al trasplante, más que como una terapia definitiva. Es necesario ampliar nuestra experiencia con ese tipo de pacientes para averiguar si existe algún subgrupo en el que la CRV pueda ofrecer resultados más perdurables a largo plazo.

Nuevas técnicas

En los últimos años se están explorando métodos aún menos invasivos para el tratamiento del enfisema, técnicas endoscópicas que persiguen reducir el volumen pulmonar por diferentes caminos: la aplicación de sustancias esclerosantes a través de la vía aérea, la colocación de válvulas endobronquiales unidireccionales y la creación de vías alternativas a la salida de aire (fenestraciones bronquiales).

La aplicación de sustancias esclerosantes persigue remodelar el parénquima pulmonar mediante la destrucción del surfactante y del epitelio alveolar, induciendo el colapso de las unidades respiratorias no funcionantes. La experiencia clínica con esta técnica es muy escasa hasta la fecha, ha demostrado ser segura e incluso, en algunos casos, se han obtenido mejoras en los parámetros respiratorios; no obstante, estos resultados están, de momento, muy lejos de ser clínicamente relevantes[27].

La utilización de válvulas unidireccionales en la luz bronquial permite la salida de aire en espiración, impidiendo su entrada durante la inspiración, con lo que se pretende colapsar aquellas unidades alveolares hiperinsufladas que no están contribuyendo al intercambio de gases en pacientes con enfisema heterogéneo. La ventaja respecto al abordaje anterior es que también permite eliminar secreciones, reduciendo el riesgo de infecciones respiratorias.

Por último, el concepto de las fenestraciones bronquiales consiste en crear comunicaciones entre la vía aérea y el parénquima pulmonar para evitar la vía aérea pequeña, que se encuentra obstruida en espiración, favoreciendo así la salida de aire. Esta modalidad se indica en casos de enfisema homogéneo para reducir, en la medida de lo posible, la hiperinsuflación generalizada de estos pacientes. En esas fenestraciones se colocan unos *stent* liberadores de sustancias antiproliferativas para impedir que se obstruyan. La compañía que comercializa estos dispositivos es *Bronchus Technologies Incorporated* (Mountain View, California).

Válvulas endobronquiales unidireccionales

Existen dos casas comerciales compiten por lanzar su válvula endobronquial al mercado.

Spiration Incorporated (Redmond, Washington) ha desarrollado una válvula de poliuretano sobre armazón de nitinol, con forma de paraguas (Fig. 2), que se ancla en la mucosa bronquial impidiendo su desplazamiento y permite la salida de aire y secreciones evitando que entre aire a las zonas diana.

Se llevó a cabo un estudio clínico para evaluar la seguridad y eficacia de este tipo de válvulas en 30 pacientes con enfisema heterogéneo, con criterios similares a los de la CRV pero no candidatos a cirugía, y se observó que mejoraba la calidad de vida percibida por los pacientes sin modificar significativamente los parámetros de función respiratoria ni la capacidad de ejercicio[28].

El siguiente paso fue desarrollar un ensayo multicéntrico y prospectivo[29] en el que

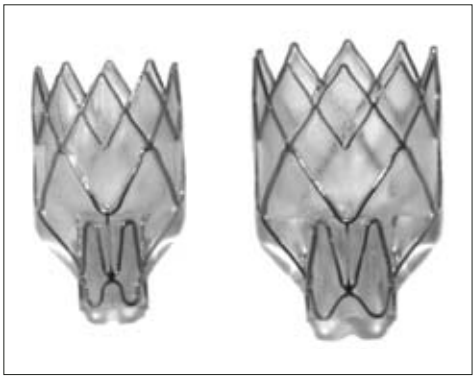


FIGURA 2. Válvulas endobronquiales Zephyr® (Emphasys).

se aplicó una media de 6 válvulas por paciente, en ambos lados en lóbulos superiores y, en algunos casos, añadiendo língula y lóbulo medio. La técnica demostró ser segura; la complicación más frecuente fue la aparición de broncoespasmo.

Este estudio vino a confirmar los hallazgos del primero, y se observó que, si bien los volúmenes pulmonares totales no se modificaban, sí existía una diferencia estadísticamente significativa, comparando los lóbulos tratados con los no tratados, de manera que la disminución de volumen observada en un lóbulo donde se habían implantado las válvulas se traducía en un incremento de volumen en las zonas del mismo pulmón sin tratar.

Conceptualmente, esto se traduciría en que se deriva la entrada de aire hacia zonas del pulmón mejor perfundidas, consiguiendo así una mejor relación ventilación/perfusión en las zonas más conservadas del pulmón. Para ello es preciso tratar bilateralmente, evitando que el aire se dirija hacia zonas enfisematosas del pulmón contralateral.

Por su parte, *Emphasys Medical* (Redwood City, CA) ha desarrollado una válvula de silicona sobre armazón de nitinol, expandible y que se puede colocar directamente con un liberador a través del canal de trabajo del broncoscopio flexible (Fig. 3).

Hasta la fecha se han tratado con estas válvulas más de 100 pacientes, y los datos dis-

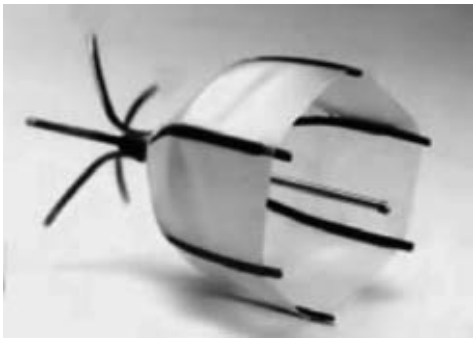


FIGURA 3. Válvula endobronquial de Spiration.

ponibles proceden de series personales, con criterios de selección heterogéneos. Aparentemente se trata de una técnica segura, con una mortalidad inferior al 1 %.

En general se obtienen mejoras en los parámetros respiratorios y capacidad de ejercicio (46 % mejoran su FEV_1 en más del 15 % y más de 50 metros en el test de caminar 6 minutos), y la mejoría es significativa en aquellos pacientes con mayor compromiso [FEV_1 menor del 30 % y volumen residual (VR) mayor del 225 %].

Esta técnica ha demostrado ser más segura y efectiva cuando se consigue el colapso completo de un lóbulo y el tratamiento se aplica sólo unilateralmente, pero los resultados no son muy duraderos y, al mes, los pacientes vuelven a encontrarse en el punto de partida[30-32]. Una limitación importante a la hora de obtener buenos resultados con las válvulas endobronquiales es la presencia de ventilación colateral en estos pacientes. Se trata de vías alternativas para el paso de aire entre los diferentes lóbulos, que en los pulmones enfisematosos es mucho más abundante[33,34].

Fenestraciones bronquiales

Con esta técnica se aprovecha precisamente el aumento en la ventilación colateral que presentan los pacientes enfisematosos para crear comunicaciones no colapsables entre el parénquima y la vía aérea grande para evitar la de calibre pequeño, colapsada en espiración.

Estudios experimentales con pulmones humanos[35,36] demostraron que, de esta manera, se conseguía mejorar significativamente los parámetros espirométricos (se incrementa el FEV_1 y se reduce el volumen residual y la resistencia en la vía aérea). Posteriormente se han llevado a cabo estudios experimentales y clínicos de seguridad y reproducibilidad con buenos resultados.

El problema fundamental en este caso es la oclusión de los *stent*, que se produce, como muy tarde, a las 12 semanas cuando se emplean *stents* liberadores de paclitaxel[37-39].

Para estudiar su eficacia clínica en pacientes con enfisema homogéneo severo[40], se diseñó un estudio multicéntrico en el que se emplearon una media de 8 *stents* liberadores de paclitaxel en 35 pacientes, 33 de ellos con enfisema homogéneo. Se observó una mejoría estadísticamente significativa en todos los parámetros espirométricos, en la disnea y en el test de caminar 6 minutos al mes de la intervención. A los 6 meses esos cambios sólo se mantenían para el VR y el grado de disnea. Estos parámetros mejoraron más ostensiblemente y durante más tiempo en aquellos pacientes con más hiperinsuflación pulmonar.

A partir de estos resultados se planteó un estudio multicéntrico, prospectivo, controlado y doble ciego, que actualmente está en marcha y cuya fase de reclutamiento ha concluido *(Exhale Airway Stents for Emphysema, EASE)*[41].

Todas estas técnicas ofrecen resultados alentadores, y es probable que puedan jugar un papel muy importante dentro del manejo multidisciplinar de estos pacientes, como puente o alternativa a la CRV y al trasplante en casos seleccionados, hasta ese momento debemos esperar y ver los resultados de diversos estudios que actualmente están en marcha.

TRASPLANTE PULMONAR

Generalidades

El enfisema pulmonar es la principal indicación, hoy en día, de trasplante pulmonar, representando el 43 % del total de indica-

TABLA 2. **BODE.**

	Puntos Índice BODE			
	0	1	2	3
FEV1 (% predicho)	≥ 65	50-64	36-49	≤ 35
Distancia caminada en 6 minutos (metros)	≥ 350	250-349	150-249	≤ 149
Disnea (escala MMRC)	0-1	2	3	4
Índice de Masa Corporal	> 21	≤ 21		

FEV_1: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo; MMRC: Medical Research Council.

ciones[42], de los cuales, un 36 % presentan enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y un 7 % son pacientes más jóvenes con déficit de alfa-1-antitripsina. En nuestro centro, los pacientes con EPOC suponen un 32 % del total de receptores de trasplante pulmonar[43].

El trasplante pulmonar en pacientes enfisematosos comenzó en la década de los 1970 y, desde entonces, se han realizado más de 10.000 trasplantes en receptores de este tipo en todo el mundo según el Registro Internacional[42].

Criterios de derivación a un centro trasplantador

Referir a un paciente con EPOC a un programa de trasplante pulmonar debería considerarse cuando el enfermo sufre un deterioro progresivo a pesar de un tratamiento médico óptimo, incluyendo el cese del hábito tabáquico, tratamiento broncodilatador, oxigenoterapia domiciliaria, rehabilitación, y cuando el tratamiento quirúrgico es, todavía, factible.

Desde luego, derivar al paciente lo antes posible facilita un mejor estudio y conocimiento de la patología y del momento fisiopatológico y clínico en que se encuentra. A su vez, permite controlar y detectar precozmente la aparición de factores que ensombrezcan el pronóstico del trasplante. Adicionalmente, permite educar e informar al paciente sobre los riesgos y beneficios del procedimiento con tiempo suficiente para tomar una decisión.

Criterios de inclusión en lista de espera

Clásicamente se ha asumido que un paciente menor de 60-65 años con un FEV_1 menor del 20 % tras test de broncodilatación, que presente retención de CO_2 mayor de 55 mmHg, que desarrolle hipertensión pulmonar o que desarrolle un empeoramiento progresivo con deterioro importante en sus parámetros respiratorios y capacidad de ejercicio, con frecuentes agudizaciones graves, sería candidato a entrar en lista de espera para trasplante pulmonar[44]. Sin embargo, esta decisión no es fácil, puesto que los resultados a largo plazo del trasplante pulmonar distan aún de ser completamente satisfactorios (supervivencia global a los 5 años del 50 %), y hay pacientes con enfisema severo que pueden alcanzar supervivencias mayores. Para poder determinar con mayor seguridad el momento idóneo para un paciente, se ha descrito el índice BODE (Tabla 2), que combina el índice de masa corporal, el grado de obstrucción en la vía aérea, el grado de disnea y la capacidad de ejercicio, y se ha visto que aquellos pacientes con un índice mayor o igual a 7 tienen una supervivencia del 30 % a los 4 años, por lo que este grupo de pacientes con enfisema se beneficiaría de recibir un trasplante pulmonar[45].

Tipo de trasplante

Aún hoy en día, existe debate sobre si el trasplante unipulmonar o bipulmonar debería ser el procedimiento de elección en pacientes con EPOC. Muchos factores influyen a la hora

TABLA 3. **Factores de riesgo que aumentan la mortalidad en el primer año postrasplante (ISHLT).**

Características del receptor
Ventilación mecánica PRA ≥ 10 %
Tratamiento crónico con corticoides
Receptor CMV (–) y donante CMV (+)
Tiempo de hospitalización (incluido UCI)
Características del donante
Historia de diabetes mellitus

PAR: panel linfocitario; CMV: citomegalovirus.

de decidir el tipo de de trasplante a realizar, incluyendo las diferencias de supervivencia entre los dos tipos de trasplante, los resultados funcionales, la escasez de donantes y también las diferencias de criterio de cada centro.

En nuestro grupo, se tiende a realizar un trasplante unipulmonar del pulmón peor perfundido en pacientes con EPOC mayores de 55 años y/o en aquellos que presentan comorbilidad importante asociada, reservando el trasplante bipulmonar para pacientes jóvenes, en la enfermedad bullosa bilateral y/o en aquellos que presenten hipertensión pulmonar[43].

Complicaciones

En los informes anuales publicados por la Sociedad Internacional de Trasplantes de Corazón y Pulmón (ISHLT, en sus siglas en inglés), se identifican algunos factores de riesgo que aumentan la mortalidad en el primer año postrasplante en los pacientes con EPOC (Tabla 3). Estos factores han resultado de analizar los trasplantes realizados entre 1995 y 2007. Los factores relacionados con el receptor son la ventilación mecánica previa al trasplante, el tiempo de hospitalización total del enfermo (incluyendo el postoperatorio en la Unidad de Cuidados Intensivos), tener un panel linfocitario con una positividad mayor o igual al 10 %, y el tratamiento crónico previo al trasplante con corticoides. En cuanto al donante, se ha visto que la historia de *diabetes mellitus* también se comporta como un factor de riesgo de este tipo. Otro de los factores que se ha visto que aumenta la mortalidad en el primer año es el estado serológico distinto del receptor y del donante en relación al citomegalovirus (CMV), siendo la serología negativa en el receptor y positiva en el donante[42].

Supervivencia tras el trasplante

Muchos grupos se preguntan cuál es el beneficio real en términos de supervivencia tras un trasplante pulmonar en este tipo de pacientes. Para ello, han elaborado estudios en los que comparan la supervivencia en lista de espera y la supervivencia tras el trasplante. Debido al curso lento de la enfermedad, es difícil demostrar una clara mejoría en la supervivencia de los pacientes seleccionados para trasplante[46]. Claro ejemplo de esto es la disparidad de resultados entre los diferentes grupos[47-50]. Un motivo fundamental para explicar tal divergencia se debe a que alguno de estos trabajos se realizaron en Estados Unidos en la era previa al *lung allocation score* (nuevo sistema de dsitribución de donantes en Estados Unidos), en la que se incluía a los pacientes con EPOC muy tempranamente en lista de espera y, por lo tanto, todavía en buena situación clínica[47]. Sin embargo, los estudios procedentes de países europeos, donde existe el concepto la posibilidad de priorizar a nivel nacional en determinados casos, a menudo se incluyen estos pacientes en lista más tarde[48,50]. Por esa razón, los estudios americanos muestran una mejor supervivencia de los pacientes en lista de espera sin trasplantarse[51].

Otros de los factores a tener en cuenta cuando se valora si existe o no beneficio en la supervivencia de los pacientes con EPOC sometidos a un trasplante pulmonar son los parámetros de función respiratoria, sobre todo el FEV_1. El 80 % de los pacientes en lista con un FEV_1 por debajo del 16 % y sólo el 11 % de los que tienen un FEV_1 por encima del 25 % tienen un beneficio esperado en la supervivencia de 1 año.

TABLA 4. **Supervivencia global del trasplante pulmonar por indicación (%) (ISHLT).**

Año	Alpha-1	FQ	EPOC	FPI	HAPI	Sarcoidosis
1	100	100	100	100	100	100
3	82	82	79	79	85	80
5	70	69	61	62	73	72
7	58	60	47	48	62	60
10	41	48	28	30	45	44

Alpha-1.- déficit de alpha-1-antitripsina; FQ: fibrosis quística; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FPI: fibrosis pulmonar idiopática; HAPI: hipertensión arterial pulmonar idiopática.

En comparación con otras indicaciones, receptores con EPOC presentan las mejores cifras de supervivencia al año del trasplante pero la más pobre si consideramos la supervivencia a 10 años [42,46]. Según el Registro Internacional, la supervivencia de los pacientes EPOC, sin tener en cuenta el tipo de trasplante, es del 85, 79, 61, 45 y 27 % a los 1, 3, 5, 7 y 10 años (Tabla 4), respectivamente.

Pese a que la supervivencia temprana postrasplante en estos enfermos es similar si se realiza un trasplante unipulmonar o bilateral, la indicación de uno u otro sigue en debate. Thabut y cols. publicaron un estudio de cohortes en 2008 en el que revisaban 9.883 pacientes EPOC con trasplante uni o bipulmonar, encontrando como resultado una mediana de supervivencia mayor (6,4 años) en pacientes con trasplante bipulmonar frente al unipulmonar (4,6 años), en aquellos menores de 60 años[49]. No se pudo confirmar este beneficio en la supervivencia en los mayores de 60 años, por lo que el impacto del trasplante bilateral en estos pacientes y los resultados quedan todavía en entredicho.

Según un trabajo de Cassivi y cols.[52] en el que recogen su experiencia durante 33 años en trasplante en pacientes enfisematosos, éstos tienen un 77 % menos de probabilidades de fallecer mientras se encuentran en lista de espera que el resto de receptores. En esta serie, la supervivencia a 5 años tras el trasplante es del 58,6 %, 66,7 % si se ha realizado un trasplante bilateral y 44,9 % si el trasplante ha sido unilateral.

El Registro Internacional también publica la supervivencia a 5 años de estos pacientes según el tipo de trasplante realizado, siendo algo menor del 50 % si el trasplante es unilateral, y cercana al 60 % si es bilateral. Ajustando por la edad del receptor, la mejor supervivencia se obtiene en receptores menores de 50 años a los que se les realiza un trasplante bipulmonar (62 % a los 5 años), y la peor supervivencia si se realiza un trasplante unipulmonar en pacientes mayores de 50 años (48 % a los 5 años)[42].

En nuestro grupo, la supervivencia global en pacientes con EPOC es del 55 % a los 5 años (Fig. 4). Si ajustamos estos resultados por edad, la supervivencia a los 5 años es del 58 % en menores de 49 años, del 45 % en pacientes entre los 50 y los 59 años y, sorprendentemente, del 90 % en los mayores de 60 años (Fig. 5). Según el tipo de trasplante, existe una clara diferencia en la supervivencia, siendo del 40 % a los 5 años en trasplantes unilaterales y del 60 % en los bilaterales (Fig. 6)[43].

Resultados funcionales

Han sido varios los estudios que han demostrado que el trasplante mejora la función pulmonar del paciente en términos de FEV_1. Al mismo tiempo, demuestran que esta mejoría es mayor tras un trasplante bipulmonar[53-55] hasta un 80 % de mejoría en el trasplante bilateral frente a un 40-60 % en el unilateral.

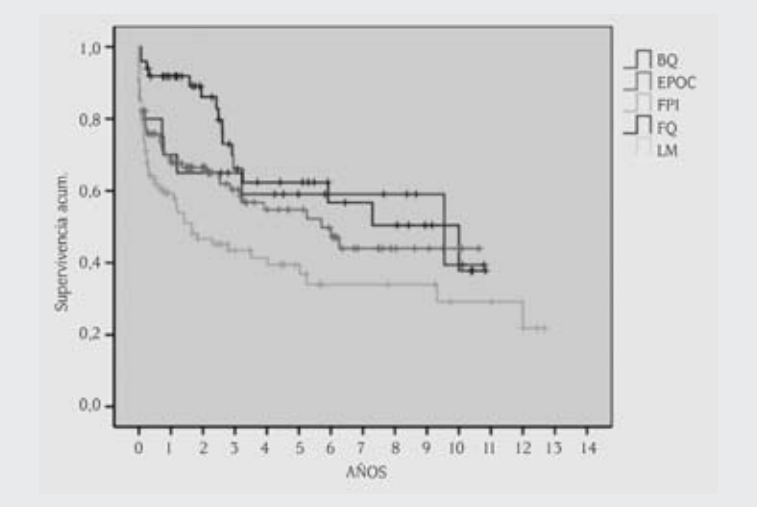


FIGURA 4. Supervivencia del trasplante pulmonar según la indicación (Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda; HUPHM).

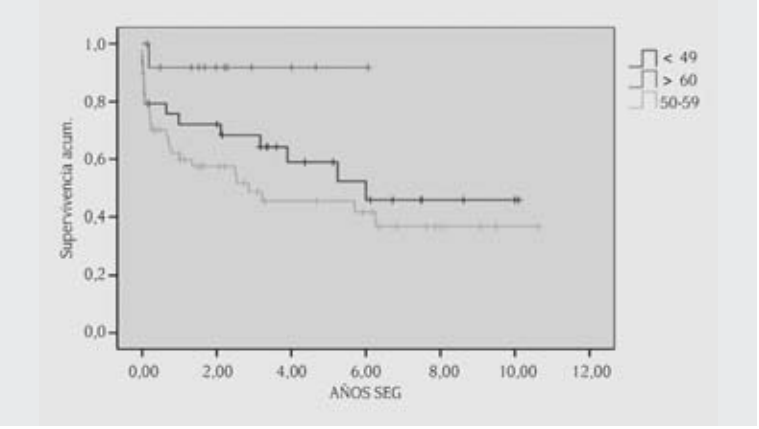


FIGURA 5. Supervivencia global del trasplante pulmonar en EPOC según la edad (HUPHM).

También se ha publicado una mejoría más importante en el test de caminar 6 minutos si el procedimiento fue un trasplante bipulmonar[53,54]. No obstante, los resultados no están ajustados a la edad, por lo que las diferencias encontradas pueden estar expresando más la diferencia de edad entre los dos grupos (bilateral, generalmente más jóvenes, frente a unilateral) que los beneficios de los dos procedimientos en sí.

En cuanto al rechazo crónico o bronquiolitis obliterante (BOS), tener una mayor reserva funcional tras un trasplante bipulmonar haría que la caída de flujos mantenida característica de la BOS (20 % del FEV_1) sea mejor tolerada clínicamente, la aparición histológica de BOS no tiene por qué estar influida por el tipo de procedimiento. No obstante, existe un estudio que sugiere que el riesgo de presentar esta complicación es menor tras un trasplante bipulmonar[56].

Consideraciones especiales en los receptores EPOC

3.8.a. Déficit de alfa-1-antitripsina

Hasta la fecha, disponemos de datos sobre trasplante pulmonar y déficit de alfa-1-antitripsina procedentes de dos grandes series,

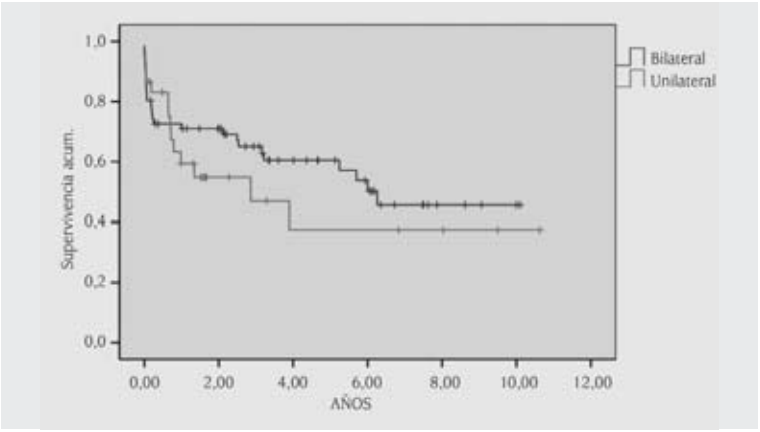


FIGURA 6. Supervivencia del trasplante pulmonar en la EPOC según el tipo de trasplante (HUPHM).

con resultados aparentemente contradictorios. Cassivi y cols. publican una serie de 86 pacientes trasplantados y la comparan con 220 casos de trasplante por EPOC durante el mismo periodo. La supervivencia a 5 años en ambos grupos de pacientes fue similar (60 y 57 %, respectivamente), si bien los pacientes con déficit de alfa-1-antitripsina eran ostensiblemente más jóvenes (49 años de media *vs* 55) y recibieron en mayor proporción un trasplante bipulmonar[52].

Por su parte, el grupo de Toronto, en un trabajo similar, encuentran una supervivencia marcadamente inferior en los pacientes trasplantados por déficit de alfa-1-antitripsina (23 % *vs* 43 % a los 10 años), principalmente debido a un incremento en la mortalidad por sepsis de estos pacientes[57].

Se postula que estos pacientes podrían estar expuestos a un mayor riesgo de complicaciones sépticas debido a una respuesta inadecuada ante las infecciones y la lesión post reperfusión por su déficit en actividad antiproteasa, y se discute la necesidad de mantener un tratamiento sustitutivo con alfa-1-antitripsina incluso después del trasplante[58].

Cáncer de pulmón

Los receptores EPOC tienen un riesgo incrementado de desarrollar carcinoma broncogénico en el pulmón nativo (cuando hablamos de trasplante unipulmonar) debido a su historia de consumo excesivo de tabaco. Pese a que el tratamiento inmunosupresor al que se someten estos pacientes es un riesgo adicional, la prevalencia de cáncer de pulmón en estos pacientes es comparable a la de la población general con los mismos factores de riesgo.

Una vez presente, el tumor presenta un comportamiento muy agresivo, con una rápida progresión en poco tiempo, alcanzando supervivencias al año de tan sólo 25-33 %. Se piensa que la situación de inmunosupresión en la que se encuentran los pacientes trasplantados puede afectar a las defensas específicas frente al crecimiento tumoral y modificar, de alguna manera, el crecimiento de estas lesiones[59].

CONCLUSIONES

En la actualidad se dispone de un amplio arsenal terapéutico para los pacientes con EPOC en todas sus presentaciones clínicas, desde la CRV hasta el trasplante pulmonar, pasando por las nuevas técnicas endobronquiales.

En los últimos años se han ampliado las indicaciones de CRV, con resultados aceptables, como puente o alternativa al trasplante cuando éste no es posible. Pese a haber demostrado prolongar la supervivencia, la capacidad de ejercicio y la calidad de vida de pacientes bien seleccionados, la CRV sigue sin alcanzar el grado de indicación que sería esperable.

Aún está por definir el papel de las nuevas técnicas reductoras de volumen pulmonar endoscópicas, pero el hecho de que sean procedimientos reversibles las dota de un sinfín de posibilidades dentro de los diferentes algoritmos terapéuticos disponibles.

El enfisema sigue constituyendo la indicación más frecuente de trasplante en la actualidad, y pese al debate sobre si prolonga o no la supervivencia de estos pacientes, de lo que no hay duda es que mejora ostensiblemente su calidad de vida, y constituye la única alternativa terapéutica en aquellos casos en los que fallan todas las demás opciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brantingan OC, Mueller E. Surgical treatment of pulmonary emphysema. Am Surg. 1957; 23: 789-804.
2. Wakabayashi A, Brenner M, Kayaleh RA, et al. Thoracoscopic carbón dioxide laser treatment of bullous emphysema. Lancet. 1991; 337: 881-3.
3. Wakabayashi A. Thoracoscopic laser pneumoplasty in the treatment of diffuse bullous emphysema. Ann Thorac Surg. 1995; 60: 936-42.
4. Hazelrigg S, Boley T, Henkle J, et al. Thoracoscopic laser bullectomy: a prospective study with three-month results. J Thorac Cardiovasc Surg. 1996; 112: 319-26.
5. Cooper JD, Trulock EP, Triantafillou AN, et al. Bilateral pneumectomy (volumen reduction) for chronic obstructive pulmonary disease. J Thorac Cardiovasc Surg. 1996; 109: 106-16.
6. Bingisser R, Zollinger A, Hauser M, et al. Bilateral volumen reduction surgery for diffuse pulmonary emphysema by video-assisted thoracoscopy. J Thorac Cardiovasc Surg. 1996; 112: 875-82.
7. McKenna RJ Jr, Brenner M, Fischel RJ, et al. Should lung volumen reduction surgery be unilateral or bilateral? J Thorac Cardiovasc Surg. 1996; 112: 1331-9.
8. Daniel TM, Chan BK, Bhaskar V, et al. Lung volumen reduction surgery. Case selection, operative technique, and clinical results. Ann Surg. 1996; 223: 526-33.
9. Argenciano M, Moazami N, Thomashow B, et al. Extended indications for volumen reduction pneumoplasty in advanced emphysema. Ann Thorac Cardiovasc Surg. 1996; 62: 1588-97.
10. National Emphysema Treatment Trial Research Group. Rationale and design of the National Emphysema Treatment trial (NETT): a prospective randomized trial of lung volumen reduction surgery. J Thorac Cardiovasc Surg. 1999; 118: 518-28.
11. National Emphysema Treatment Trial Research Group. A randomized trial comparing lung-volume reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. N Engl J Med. 2003; 348: 2059-73.
12. Naunheim KS, Wood DE, Mohsenifar Z, et al. Long term follow-up of patients receiving lung-volume-reduction surgery versus medical therapy for severe emphysema by the National Emphysema Treatment Trial research group. Ann Thorac Surg. 2006; 82: 431-43.
13. Kotloff RM, Tino G, Bavaria JE, Palevsky HI, Hansen-Flaschen J, Wahl PM, Kaiser LR. Bilateral lung volume reduction surgery for advanced emphysema. Chest. 1996; 110: 1399-406.
14. Wisser W, Tschernko E, Senbaklavaci O, Kontrus M, Wanke T, Wolner E, Klepetko W. Functional improvement after volume reduction: sternotomy versus videoendoscopic approach. Ann Thorac Surg. 1997; 63: 822-7.
15. Malcolm M, De Camp Jr, McKena RJ Jr, et al. Lung volume reduction surgery. Technique, operative mortality and morbidity. Proc Am Thorac Soc. 2008; 5: 442-6.
16. National Emphysema Treatment Trial Research Group. Safety and efficacy of median sternotomy versus video-assisted thoracic surgery for lung volume reduction surgery. J Thorac Cardiovasc Surg. 2004; 127: 1350-60.
17. Naunheim KS, Keller CA, Krucylak PE, Singh A, Ruppel G, Osterloh JF. Unilateral video-assisted thoracic surgical lung reduction. Ann Thorac Surg. 1996; 61: 1092-8.
18. Naunheim KS, Wood DE, Krasna MJ, et al. Predictors of operative mortality and cardiopulmonary morbidity in the National Emphysema Treatment Trial. J Thorac Cardiovasc Surg. 2006; 131: 43-53.
19. National Emphysema Treatment Trial Research Group. Cost effectiveness of lung volumen reduction surgery for patients with severe emphysema. N Engl J Med. 2003; 348: 2092-102.

20. Ramsey SD, Shroyer AL, Sullivan SD, et al. Updated evaluation of the cost effectiveness of lung volumen reduction surgery. Chest. 2007; 131: 823-32.
21. Weder W, Tutic M, Lardinois D, et al. Persisten benefit from lung volume reduction surgery in patients with homogeneuous emphysema. Ann Thorac Surg. 2009; 87: 229-37.
22. Stoller JK, Gildea TR, Ries Al, et al. Lung volumen reduction surgery in patients with emphysema and α1 antitripsin deficiency. Ann Thorac Surg. 2007; 83: 241-51.
23. Cassina PC, Teschler H, Konietzko N, et al. Two-year results after lung volumen reduction surgery in α1 antitripsin deficiency versus smokers emphysema. Eur Respir J. 1998; 12: 1028-32.
24. Gelb AF, McKenna JR, Brenner M, et al. Lung reduction after bilateral lower lobe lung volumen reduction surgery for α1-antitripsin emphysema. Eur Respir J. 1999; 14: 928-33.
25. Tutic M, Bloch KE, Lardinois D, et al. Long term results after lung volumen reduction surgery in α1 antitripsin deficiency. J Thorac Cardiovasc Surg. 2004; 128: 408-13.
26. Dauriat G, Mal H, Jebrak G, et al. Functional results of unilateral lung volume reductin surgery in α1 antitripsin deficient patients. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2006; 1: 201-6.
27. Reilly J, Washko G, Pinto-Plata V, Vélez E, Kenney L, Berger R, Celli B. Biological lung volume reduction: a new bronchoscopic therapy for advanced emphysema. Chest. 2007; 131: 1108-13.
28. Wood DE, McKenna RJ Jr, Yusen RD, et al. A multicenter trial of an intrabronchial valve for treatment of severe emphysema. J Thorac Cardiovasc Surg. 2007; 133 (1): 65-73, 3.
29. Springmeyer SC, Bolliger CT, Waddell TK, et al. Treatment of heterogeneous emphysema using the Spiration IBV valves. Thorac Surg Clin. 2009; 19: 247-53.
30. Yim AP, Hwong TM, Lee TW, et al. Early results of endoscopic lung volume reduction for emphysema. J Thorac Cardiovasc Surg. 2004; 127: 1564-73.
31. Venuta F, De Giacomo T, Rendina EA, et al. Bronchoscopic lung volume reduction with one way valves in patients with emphysema. Ann Thorac Surg. 2005; 79: 411-7.
32. Yim IYP, Toma T, Geddes DM, et al. Bronchoscopic lung volume reduction for end stage emphysema; report on the first 98 patients. Chest. 2006; 129: 518-26.260.
33. Mitzner W. Collateral ventilation. In: Crystal RG, editor. The lung: scientific foundations. New York: Raven press; 1991. p. 1053-63.
34. Morrell NW, Wignall BK, Biggs T, et al. Collateral ventilation and gas exchange in emphysema. Am J Respir Crit Care Med. 1994; 150: 635-41.
35. Lausberg HF, Chino K, Patterson GA, et al. Bronchial fenestration improves expiratory flow in emphysematous human lungs. Ann Thorac Surg. 2003; 75: 393-8.
36. Rendina E, De Giacomo T, Venuta F, et al. Feasibility and safety of the airway bypass procedure for patients with emphysema. J Thorac Cardiovasc Surg. 2003; 125: 1294-9.
37. Choong CK, Haddad FJ, Gee EY, Cooper JD. Feasibility and safety of airway bypass stent placement and influence of topical mitomycin C on stent patency. J Thorac Cardiovasc Surg 2005; 129: 632-8.
38. Choong CK, Phan L, Massetti P et al. Prolongation of patency of airway bypass stents with use of drug-eluting stents. J Thorac Cardiovasc Surg. 2006; 131 (1): 60-4.
39. Macklem PT, Cardosa P, Snell G, Hopkins P, Sybrecht GW, Pierce J, Cooper JD. Airway bypass: a new treatment for emphysema [abstract]. Proc Am Thorac Soc. 2006; 167: A726.
40. Wan IY, Toma TP, Geddes DM, Snell G, Williams T, Venuta F, Yim AP. Bronchoscopic lung volume reduction for end-stage emphysema: report on the first 98 patients. Chest. 2006; 129: 518-26.
41. Exhale Airway Stents for Emphysema (EASE Trial). Available at: http: //easetrial.com/. Accessed January 1, 2009.
42. Christie JD, Edwards LB, Aurora P, Dobbels F, Kirk R, Rahmel AO, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Trasplantation Report-2008. J Heart Lung Transplant. 2008; 27: 957-69.
43. Laporta R, Ussetti P, Mora G, et al. Características clínicas y funcionales antes del trasplante pulmonar. Experiencia en la Clínica Puerta de Hierro. Arch Bronconeumol. 2008; 44: 424-7.
44. Celli BR, Cote CG, Marín JM, Casanova C. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea and exercise capacity in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2004; 350: 1005-12.

45. Maurer JR, Frost AE, Estenne M, et al. Internacional guidelines for the selection of lung transplant acandidates. The International Society for Heart and Lung Transplantation, The American Thoracic Society, The American Society of Transplantation Physicians and The European Respiratory Society. J Heart Lung Transplant. 1998; 17: 703-9.
46. Lawrence EC. Lung transplantation for COPD: one lung, two lungs, or none? Lancet. 2008; 371: 702-3.
47. Honsepud JD, Bennet LE, Keck BM, Edwards EB, Novick RJ. Effect of diagnosis on survival benefit of lung transplantation for end-stage lung disease. Lancet. 1998; 351: 24-27.
48. Charman SC, Sharples LD, McNeil KD, Wallwork J. Assessment of survival benefit after lung transplantation by patient diagnosis. J Heart Lung Transplant. 2002; 21: 226-32.
49. Thabut G, Ravaud P, Christie JD, Castier Y, Fournier M, Mal H, et al. Determinants of the survival benefit of lung transplantation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Resp Crit Care Med. 2008; 177: 1156-63.
50. De Meester J, Smits JMA, Persijn GG, Haverich A. Listing for lung transplantation: life expectancy and transplant effect, stratified by type of end-stage lung disease, the Eurotransplant experience. J Heart Lung Transplant. 2001; 20: 518-24.
51. Diamond J, Kotloff RM. Lung transplantation for chronic obstructive pulmonary disease: special considerations. Semin Respir Crit Care Med. 2010; 31: 115-22.
52. Cassivi SD, Meyers BF, Battafarano RJ, Guthrie TJ, Trulock EP, Lynch JP, Cooper JD, Patterson GA. Thirteen-year experience in lung transplantation for emphysema. Ann Thorac Surg. 2002; 74: 1663-70.
53. Pochetino A, Kotloff RM, Rosengar BR, et al. Bilateral versus single lung transplantation for chronic obstructive pulmonary disease: intermediate-term results. Ann Thorac Surg. 2000; 70: 1813-8.
54. Sundaresan RS, Shiraishi Y, Trulock EP, et al. Single or bilateral lung transplantation for emphysema? J Thorac Cardiovasc Surg. 1996, 112: 1485-94.
55. Gaissert HA, Trulock EP. Cooper JD, Sundaresan RS, Patterson GA. Comparison of early functional results after volume reduction or lung transplantation for chronic obstructive pulmonary disease. J Thorac Cardiovasc Surg. 1996; 111: 296-306.
56. Hadjiliadis D, Davis RD, Palmer SM. Is transplant operation important in determining posttransplant risk of bronchiolitis obliterans syndrome in lung transplant recipients? Chest. 2002; 122: 1168-75.
57. de Perrot M, Chaparro C, McRae K, et al. Twenty-year experience of lung transplantation at a single center: impact of recipient diagnosis on long term survival. J Thorac Cardiovasc Surg. 2004: 127: 1493-501.
58. Meyer KC, Nunley DR, Dauber JH, et al. Neutrophils, unopposed neutrophil elastase and alpha 1-antiprotease defenses following human lung transplantation. Am J Respir Crit Care Med. 2001; 164: 97-102.
59. Gómez D. Campo-Cañaveral JL, Crowley S, Laporta R, Varela A. Cancer de pulmòn y trasplante. Revista de Patología Respiratoria. 2009; 12(4): 165-16.

SEGUIMIENTO DOMICILIARIO Y ATENCIÓN AL PACIENTE EN ESTADIO FINAL

Salvador Díaz Lobato, Sagrario Mayoralas Alises

RESUMEN

La falta de reconocimiento en nuestros pacientes de las fases de enfermedad pulmonar avanzada y terminal, y la escasa incorporación de estrategias propias de la medicina paliativa, son dos asignaturas pendientes de la neumología. La EPOC es una enfermedad que, por sus características evolutivas y su alta morbimortalidad, sufre especialmente las consecuencias de esa carencia de conocimientos y de su aplicación. Es fundamental determinar cuándo un paciente con EPOC traspasa la frontera entre enfermedad pulmonar avanzada y fase terminal, para redefinir nuevos objetivos terapéuticos. A partir de ese momento, es preciso centrarnos en el alivio sintomático del paciente y alejarnos del ensañamiento terapéutico. La definición de estos conceptos y las bases sobre las que debe apoyarse la estrategia a seguir en los pacientes con enfermedad avanzada y terminal son elementos fundamentales que debemos conocer en aras de una mayor calidad de vida de nuestros pacientes y un menor sufrimiento en las fases finales de la enfermedad.

INTRODUCCIÓN

Un buen neumólogo debe conocer íntimamente todos los aspectos relacionados con las enfermedades respiratorias. El conocimiento extenso y profundo de las mismas le permitirá realizar diagnósticos diferenciales brillantes y ser capaz de enfrentarse con éxito a situaciones de insuficiencia respiratoria aguda, crisis de asma, embolismos pulmonares o hemoptisis. Tendrá herramientas eficaces para aliviar la tos mientras descarta un reflujo gastroesofágico e incluso podrá optimizar el tratamiento broncodilatador y antiinflamatorio en un paciente con asma no bien controlada en aras de conseguir un buen control de la enfermedad. Estudiar un derrame pleural, una masa pulmonar o aplicar ventilación mecánica no invasiva en una agudización de la EPOC que cursa con acidosis respiratoria son prácticas habituales en nuestra especialidad.

Pero un buen neumólogo sabe también que hay muchos pacientes diagnosticados de enfermedades respiratorias crónicas, en los que hemos agotado los escalones terapéuticos que nos indican las guías y normativas pero que, a pesar de ello, siguen demandando atención sanitaria porque no se encuentran bien. Persisten síntomas limitantes, clara limitación de la autonomía personal y familiar, bajo grado de eso que llamamos calidad de vida, dependencia importante del entorno que les rodea y un alto consumo de recursos sanitarios. Son pacientes que acuden al hospital una y otra vez en busca de soluciones y remedios que no les podemos proporcionar, entre otras cosas, porque ya están tratados con lo que consideramos que es el tratamiento pleno de la enfermedad. El paciente con EPOC avanzada es el más claro ejemplo de esta situación. Soler y cols.[1] han hablado de pacientes con alto consumo sanitario, en clara alusión a ellos, y Álvarez-Gutierrez y cols.[2] de pacientes frágiles, habiéndose llegado a elaborar un cuestionario sencillo y rápido para identificarlos (Tabla 1) y así poder definir estrategias de manejo específico[3].

Pero lo cierto es que la búsqueda del alivio sintomático y de la mejora de la calidad de vida de nuestros pacientes con EPOC avanzada (igual que la de aquellos con fibrosis pulmonar, insuficiencia respiratoria crónica, hipertensión

TABLA 1. **Cuestionario de Álvarez-Gutiérrez y cols.**

Las respuestas se valoran de 0 a 2 puntos (0: nada; 1: poco, algo; 2: mucho) según el grado de afectación, lo que supone un intervalo de puntuación entre 0 y 14 puntos. Los autores definen al paciente como "frágil" si presenta 9 o más puntos

1. Deporte y ocio (natación, bicicleta, jugar a la petanca…) actividad física habitual (andar, subir escaleras…)
2. Actividades sociales (visitar amigos, ir al cine, ir al bar…)
3. Actividades familiares (reuniones familiares, cuidado de los nietos…)
4. Descanso nocturno
5. Labores del hogar (barrer, limpiar el polvo…)
6. Vida sexual

Modificado de Rennard et al[4].

pulmonar, o de pacientes incluidos en programas de oxigenoterapia o de ventilación mecánica domiciliaria), nos lleva a hablar realmente de cuidados paliativos, concepto que no ha llegado a impregnar el *modus operandi* del neumólogo, a pesar de que hoy sabemos que un buen neumólogo tiene que tener una amplia formación en cuidados paliativos[5]. El neumólogo debe saber que la palabra cuidados paliativos no debe asociarse exclusivamente a la palabra cáncer. La Sociedad Española de Cuidados Paliativos (SECPAL)[6] establece que la medicina paliativa debe interpretarse con una visión más amplia de lo que se ha considerado clásicamente que va desde los cuidados médicos apropiados de pacientes con enfermedades activas y avanzadas con pronóstico limitado, hasta los cuidados de pacientes con enfermedades crónicas avanzadas de un órgano, incluso cuando la muerte no parece cercana, como es el caso de la EPOC[7]. Y aquí es donde comienza la confusión. ¿Cuidados paliativos en pacientes que no están próximos a la muerte?, ¿cuidados paliativos en la EPOC?

CONCEPTO DE ENFERMEDAD PULMONAR AVANZADA Y TERMINAL

Un error importante en neumología es pensar que un paciente con EPOC es terminal cuando se está muriendo. A pesar del gran impacto asistencial y la repercusión de la EPOC sobre el coste sanitario, la atención a los estadios avanzados de la enfermedad es una asignatura pendiente en el momento actual. El deterioro de la calidad de vida de estos enfermos según avanza la enfermedad y los importantes trastornos psicológicos y sociales asociados[8] no suelen ser temas de interés en nuestra práctica cotidiana. Ignoramos que los pacientes con EPOC avanzan hacia estadios finales de la enfermedad de manera no muy distinta a los pacientes con cáncer. Sin embargo, diversos factores contribuyen a que su abordaje sea mucho más complejo[9]. Entre ellos cabe citar: a) la variabilidad en la evolución de la enfermedad y la dificultad para establecer un pronóstico; b) la prolongada duración de la fase avanzada de la enfermedad (algunos pacientes con EPOC pueden vivir en situación muy evolucionada durante años); c) el enfrentamiento del paciente con el riesgo de muerte en cada agudización con empeoramiento posterior de su situación clínica; d) el mal estado de salud permanente característico de estas fases evolutivas.

Así como podemos tener más o menos claros los criterios para incluir a un paciente con cáncer en un programa de cuidados paliativos, los factores citados hacen que sea francamente difícil establecer el tiempo de vida que le queda a un paciente con EPOC, si consideramos que los cuidados paliativos serían aplicables a aquellos que están en fase terminal, entendiendo

TABLA 2. **Criterios de enfermedad pulmonar avanzada en situación terminal.**

1. Presencia de una enfermedad pulmonar crónica severa demostrada por a) y b):
   - Disnea de reposo incapacitante, con pobre o nula respuesta al tratamiento broncodilatador, con importante deterioro funcional del paciente. Un valor de FV_1 < 30 % del teórico apoya este punto aunque no es necesario para afirmarlo
   - Progresión de la enfermedad debido al incremento en las visitas a urgencias u hospitalización por infección respiratoria o insuficiencia respiratoria. Un deterioro del FEV_1 > 40 ml/año apoya este punto aunque no es necesario para afirmarlo
2. Hipoxemia en reposo ($PaO_2 \leq 55$ mmHg o $SaO_2 \leq 88$ % con FiO_2 del 21 %) o hipercapnia ($PaCo_2 \geq 50$ mmHg) en determinación hecha en los últimos 3 meses
3. Cor pulmonare (descartándose fallo ventricular izquierdo y valvulopatía)
4. Pérdida de peso involuntaria superior al 10 % en los últimos 6 meses
5. Taquicardia en reposo (> 100 lpm)

Deben cumplirse al menos los 3 primeros ítems de forma obligatoria

Modificado de García Polo C[5].

por ello aquellos que se "están muriendo". Pero, ¿es este el sentido del concepto de fase terminal en la EPOC? Aproximaciones como el índice BODE[10], acrónimo de *Body Mass Index, Obstruction, Dyspnea and Exercise*, permiten predecir de manera más exacta que el FEV_1 la mortalidad de estos pacientes, aunque lo que es realmente importante definir es lo que entendemos por enfermedad terminal. En ese sentido, el concepto de enfermedad terminal ha sido incluido dentro del concepto más amplio de "situaciones clínicas al final de la vida", que establece una escala desde lo que consideramos enfermedad pulmonar avanzada (EPA), enfermedad terminal propiamente dicha, y la situación final de agonía[11].

Entendemos que un paciente con EPOC se encuentra en la fase de enfermedad pulmonar avanzada cuando presenta diverso grado de afectación de la autonomía y de la calidad de vida, con respuesta variable al tratamiento específico y que evolucionará hacia la muerte a medio plazo. Aquí incluiríamos a la mayoría de los pacientes con EPOC grado III y IV que atendemos a diario.

Entendemos que el paciente se encuentra en fase terminal cuando presenta enfermedad avanzada en fase evolutiva e irreversible con síntomas múltiples, impacto emocional, pérdida de autonomía, con muy escasa o nula capacidad de respuesta al tratamiento específico y con un pronóstico de vida limitado, en un contexto de fragilidad progresiva, que oscila entre los 6 y 12 meses según distintos autores. Muchos pacientes con EPOC grado IV, asiduos en las plantas de neumología, se verían reflejados en esta descripción clínica. Lo complicado es establecer cuándo y en base a qué criterios consideramos que un paciente ha traspasado la frontera de EPA y se encuentra en esta fase. Las guías de práctica clínica existentes han mostrado ser incapaces de orientar esta decisión, de manera que no son eficaces a la hora de identificar a aquellos pacientes cuya expectativa de vida vaya a ser inferior a 6-12 meses[12-16]. Actualmente los criterios que se siguen para establecer el pronóstico de una EPA no neoplásica son los de la *National Hospice Organization,* que fueron desarrollados en 1996[17], revisados en 2000[18] y asumidos por un documento ético del *American College of Chest Physicians*[19]. Dichos criterios servirían para considerar a un paciente con una EPA en situación terminal (pronóstico vital inferior a 6 meses) (Tabla 2). Estos criterios, junto a la consideración de la edad

del paciente, su estado nutricional, el grado de deterioro cognitivo, depresión y ansiedad, el grado de soporte y apoyo familiar, el número y gravedad de las exacerbaciones y los deseos, metas y opiniones del paciente y su familia, condicionarán finalmente la toma de decisiones. Tener en cuenta todos estos factores para considerar si un paciente se encuentra en fase terminal o no, puede llegar a ser muy complejo. Sin embargo, se ha popularizado una forma mucho más simple de establecer esta fase. Si nos hacemos la siguiente pregunta: ¿me sorprendería si mi paciente muriera en los próximos 12 meses?[20] y la respuesta es no, quizás sea hora de pensar que el paciente se encuentra en fase terminal. Nos sorprenderiamos si analizáramos el elevado número de pacientes que atendemos a diario en los que la respuesta a la pregunta es "no".

Por último, la tercera de las situaciones clínicas al final de la vida es la situación de agonía, la que precede a la muerte cuando ésta se produce de forma gradual, y en la que existe deterioro físico intenso, debilidad extrema, alta frecuencia de trastornos cognitivos y de la conciencia, dificultad de relación e ingesta y pronóstico de vida en horas o días. Reconocer esta fase es todo un arte. Lejos de profundizar en medidas paliativas y estrategias de sedación para afrontar la muerte con dignidad, vemos a diario cómo muchos de estos pacientes son conectados a un respirador no invasivo, se les colocan vías y sondas, no limitándose, en definitiva, el esfuerzo terapéutico, dando lugar a una nueva forma de morir en el hospital que hemos denominado "morir conectado a la bipap".

ATENCIÓN EN ESTADIOS AVANZADO Y TERMINAL

Los pacientes con EPOC en situación de EPA deben ser manejados con criterios estrictos y claros en el contexto de un programa de atención domiciliaria estructurado. El control de síntomas, el apoyo emocional, la comunicación y la importancia de cuidar al cuidador son la esencia de los cuidados a proporcionar, y siempre deben ser el eje de nuestras actuaciones. Este tipo de programas tiene sentido cuando se desarrollan sobre una base domiciliaria, donde el hospital puede jugar un papel de apoyo para determinadas actuaciones, pero donde lo importante es articular los medios necesarios para que paciente y familiares puedan tener fácil acceso al sistema. Un equipo de enfermería especializada con la cobertura médica adecuada puede mantener a estos pacientes controlados en su domicilio, lejos de ser asiduos clientes de los servicios de urgencias y plantas de hospitalización.

TABLA 3. **Contenido de un programa de atención domiciliaria estructurado para pacientes con EPOC en situación de EPA y terminal.**

1. Educación en la enfermedad.
2. Aprender a vivir con una EPOC. Minimizando síntomas.
3. Tratamiento médico.
4. Oxigenoterapia.
5. Prevención de las agudizaciones.
6. Otros: ventilación mecánica no invasiva.

Los puntos que debe abordar un programa de estas características deben ser individualizados, según las características de cada paciente, pero pueden esquematizarse en seis áreas de trabajo y conocimiento (Tabla 3).

1. Educación en la enfermedad

Un paciente con EPOC debe conocer la enfermedad que padece y aprender a vivir con ella. Saber qué es la EPOC, su relación con el tabaco, la necesidad de dejar de fumar si aún en estos estadios evolutivos persiste el tabaquismo, conocer los síntomas principales de la enfermedad y los hábitos de vida que empeoran el pronóstico, así como saber qué opciones terapéuticas tenemos en la actualidad y cuándo introducirlas en el tratamiento, constituye la esencia de conocimientos que el paciente con EPOC debe dominar[21,22].

2. Aprender a vivir con una EPOC. Minimizando síntomas

La disnea es el síntoma principal del paciente con EPOC en situación de EPA y terminal. Múltiples situaciones propias de la vida cotidiana pueden ser causa de disnea y existen numerosas recomendaciones que pueden contribuir a que el paciente mejore su calidad de vida[23]. Utilizar zapatos sin cordones, tirantes en lugar de cinturón, realizar comidas frecuentes y no copiosas, colocar una banqueta dentro de la ducha o bañera, son claros ejemplos de "trucos" aplicables a los pacientes para reducir el compromiso respiratorio[24].

Recomendaciones acerca de la dieta encaminadas a cubrir las necesidades nutricionales con el aporte calórico y proteico adecuado, son igualmente consideradas normas básicas del tratamiento en el momento actual[25]. Las recomendaciones dietéticas básicas consisten en la ingesta equilibrada de pequeñas cantidades de alimentos cinco o seis veces al día. No está contraindicado el consumo moderado de alcohol con las comidas aunque es preferible evitarlo en la cena. La pérdida de peso que presentan los pacientes con EPOC es de origen multifactorial y un importante factor predictor de mortalidad. A menudo observamos una pérdida progresiva e inexorable similar a la que acontece en otras enfermedades inflamatorias crónicas. Hay distintas teorías acerca de las causas de este deterioro, en relación con las alteraciones metabólicas producidas durante la hipoxemia crónica y los episodios de hipoxemia intermitente y en relación con el deterioro clínico y la mayor intensidad de la disnea durante las comidas (reclutamiento de los músculos de la cintura superior durante este proceso). Algunos autores demuestran una mejoría global en pacientes que reciben soporte nutricional, por lo que consideran que la pérdida de peso es reversible. No obstante, los mismos autores reconocen que hay un alto porcentaje de enfermos que no responden a esta terapia[26]. En relación a los suplementos nutricionales, Creutzberg y cols.[27] sugieren que son útiles si se incluyen en el contexto más amplio de un programa integral de rehabilitación.

La realización de ejercicio físico constituye otro de los pilares fundamentales en el tratamiento de la EPOC. Haas et al[28] describieron en 1992 la espiral de la disnea y desde entonces sabemos que la disnea es el peor enemigo de la actividad física en estos pacientes. Romper este círculo vicioso y convencerles de la necesidad de realizar ejercicio físico a diario, caminar o bicicleta, para evitar el desacondicionamiento muscular es una piedra angular en el tratamiento de la EPOC[29]. No hay programas de rehabilitación específicos para pacientes en fase avanzada. Parece lógico pensar que deberían estar dirigidos a pacientes que no pueden realizar las actividades básicas de la vida diaria y tienen grandes dificultades para deambular en su domicilio. Existen numerosos interrogantes acerca de cuáles son los programas idóneos en las fases terminales de la enfermedad[30]. Parece claro que los objetivos deben dirigirse al desacondicionamiento de los músculos esqueléticos en relación con la inmovilidad (sedentarismo) y el déficit nutricional[31]. Es importante que el paciente mantenga su autonomía en las actividades más básicas y se pueda evitar el encamamiento. Para ello hay que estimularle a que se vista y asee a diario aunque no tenga previsto salir de casa, realice pequeños paseos en su domicilio y evite la sedestación prolongada. Con ello conseguiremos mantener una mínima forma física. Parece razonable pensar que, en la situación en que se encuentra el enfermo, no son válidos los programas que conllevan un desplazamiento, siendo necesario establecer programas de atención domiciliaria como el propuesto por Elías et al[32]. Adaptando los ejercicios a la vida cotidiana del enfermo en el domicilio, estos autores han demostrado una reducción en la sensación de disnea y una mejoría en la calidad de vida.

3. Tratamiento médico

El paciente con EPOC en situación de EPA o en fase terminal seguramente habrá agota-

do los escalones terapéuticos que las guías nos recomiendan[33,34]. Utilizará un betamimético de acción corta a demanda como medicación de rescate, un anticolinérgico de acción prolongada, un betamimético de acción prolongada y un corticoide inhalado. Muchos de ellos utilizarán una teofilina y aquellos con exacerbaciones frecuentes, además, acetilcisteína. A todo ello se sumará la oxigenoterapia domiciliaria, la prescripción de ejercicio físico, como ya comentamos, y la medicación correspondiente a la comorbilidad que presente el paciente. Comprobar la técnica de inhalación de la medicación aerosolizada y adiestrar al paciente en una utilización correcta es una buena forma de empezar a trabajar[35]. ¿Y después, qué?; ¿qué más podemos hacer por el paciente si persisten síntomas incómodos o limitantes?

Los síntomas más incapacitantes a los que debemos prestar atención son: disnea, tos, secreciones, ansiedad, depresión y miedo a la muerte. No debemos olvidar que el dolor es un síntoma muy frecuente en nuestros pacientes y presente habitualmente en las fases avanzadas de la enfermedad, al que no le solemos prestar atención.

a. Disnea

Es, probablemente, el síntoma más importante y el que más incapacita al paciente. Los tratamientos habituales con agonistas beta-2, anticolinérgicos o corticoides, no suelen ser eficaces en estas fases de la enfermedad. Sólo deben administrarse en momentos puntuales, evitando a toda costa la aparición de efectos secundarios que solo aumentarían el disconfort del enfermo. En aquellos pacientes en los que la disnea es intolerable y progresiva, debemos considerarla como un síntoma terminal. En estos casos se pueden utilizar benzodiazepinas y opiáceos[31]. La mayoría de los autores recomiendan la utilización de opiáceos[36]. La morfina por vía oral es la presentación más utilizada (2-5 mg/4 h o 10-20 mg/12 h si usamos preparados de liberación retardada), aunque la administración subcutánea, intravenosa o sublingual también son válidas. La vía nebulizada ha sido descrita como una alternativa potencial en enfermedad muy avanzada como alternativa al tratamiento sistémico por su menor número de efectos secundarios[37]. Algunos autores recomiendan como alternativa la utilización de benzodiazepinas, sobre todo en aquellos pacientes con un alto nivel de ansiedad asociado a la disnea. En estos casos es fundamental romper el círculo vicioso "taquipnea - ventilación ineficaz - ansiedad - taquipnea". En otras ocasiones, el síntoma más incómodo para el paciente es el insomnio relacionado con la presencia de ortopnea. Se recomienda usar diazepam oral o sublingual (5-10 mg/8-12h) o midazolam vía subcutánea (5-10 mg/24 h) o intravenosa (IV) (2,5 a 10 mg), de elección en las crisis de pánico respiratorio[38]. La clorpromazina (25 mg vo por la noche) puede añadirse a los opioides como tratamiento adyuvante. Tiene efecto ansiolítico y sedante y puede actuar directamente sobre el nivel de percepción de la disnea[39]. A pesar de la importancia de la disnea como síntoma incapacitante de los pacientes con EPOC en situación de EPA y terminal, es llamativa la escasa utilización de opiáceos en estos pacientes[40], en contraposición a su amplio uso en pacientes con cáncer.

b. Dolor

Lejos de ser un problema exclusivo de los pacientes con cáncer, el dolor está presente en un porcentaje muy importante de pacientes con EPOC avanzada y terminal[41]. El frecuente uso de esteroides en las crisis sufridas durante años, la osteoporosis (de origen multifactorial: esteroides, desnutrición, cambios hormonales, envejecimiento), la aparición de aplastamientos vertebrales y las condiciones de desventaja mecánica de la caja torácica, propias de la EPOC, facilitan que exista un mayor grado de disnea en estos pacientes asociada a dolor, un binomio inseparable en muchos enfermos en estas fases evolutivas de la enfermedad y que debemos tratar sin remilgos. En general el control del dolor se hace

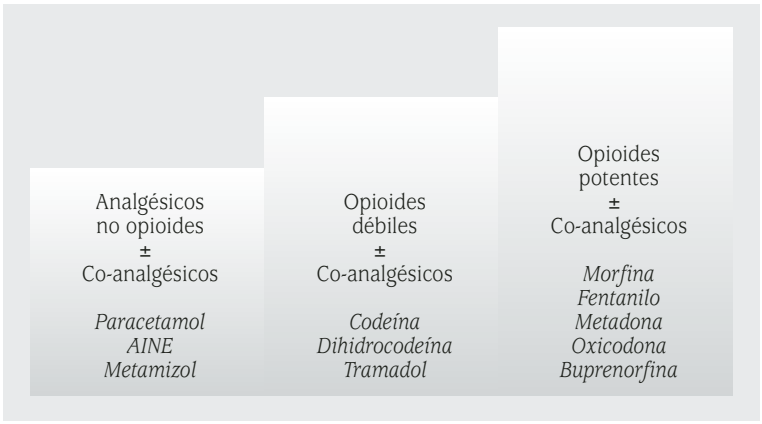


FIGURA 1. Escala analgésica de la OMS. Modificado de García Polo C[5].

mediante el uso racional de analgésicos y coanalgésicos de la escala analgésica de la OMS que utiliza los fármacos de manera escalonada en 3 pasos en función de la intensidad del dolor[42] (Fig. 1). El opioide potente más usado es la morfina. Fentanilo y buprenorfina pueden administrarse vía transdérmica, mediante parches que se recambian cada 72 horas, reservando el citrato de fentanilo oral transmucosa como medicación de rescate.

c. Tos y manejo de las secreciones

Los mucolíticos juegan un importante papel en aquellos pacientes con EPOC capaces de expectorar. En el caso de pacientes con tos seca irritativa, pertinaz, se recomiendan fármacos antitusígenos, como la codeína o la morfina, una vez hayan fracasado los antitusígenos no narcóticos, como el dextrometorfano (10-30 mg/4-8 horas vo). En casos seleccionados cuando estas medidas son ineficaces, podemos recurrir a la nebulización de anestésicos locales (lidocaína al 2 %, 5 ml/6-8 h o bupivacaína 0,25 %, 5 ml/6-8 h)[5].

d. Ansiedad, depresión y miedo a la muerte

La mayoría de las veces el tratamiento de estos síntomas queda relegado a un segundo plano, al asumir que es lo esperable en esta situación. No hay evidencia científica suficiente que avale el tratamiento farmacológico de la ansiedad en estas circunstancias, aunque sí disponemos de información acerca de la eficacia del tratamiento de la depresión con antidepresivos y diversas intervenciones psicológicas[14]. El uso de benzodiazepinas en estas situaciones puede ayudarnos a controlar la ansiedad del paciente.

4. Oxigenoterapia

Es bien conocido cómo el porcentaje de incumplimiento de la oxigenoterapia domiciliaria es excesivamente elevado. Los pacientes deben conocer los principios básicos de esta alternativa terapéutica, la única, junto a dejar de fumar, que ha demostrado que mejora la supervivencia de los pacientes, cuando se indica bien y se realiza correctamente. Individualizar la administración de oxígeno según el patrón de movilidad de los pacientes, conocer cuándo y en qué situaciones pueden aumentar el flujo de O_2, personalizar la fuente de oxigenoterapia dependiendo del número y tipo de salidas del domicilio y aprender las soluciones a los posibles problemas que pueden surgir con una fuente de oxígeno estacionaria o portátil, son algunos de los aspectos que deben enriquecer el bagaje cultural del enfermo con EPOC[43].

El oxígeno también se ha utilizado como una alternativa terapéutica en pacientes que persiguen alivio sintomático de la disnea, aunque sus beneficios son limitados y no han sido,

claramente, demostrados[44]. Algunos autores hacen referencia al beneficio que experimentan los pacientes muy disneicos ante la sensación de aire fresco a nivel de la nariz que, por cierto, es lo que se obtiene con el uso de un abanico[45], señalando qué parte del beneficio obtenido se debe a un efecto placebo. También se ha demostrado que la aplicación de altos flujos de oxígeno, por encima del 40%, mejoran la disnea, lo cual es, técnicamente hablando, imposible de aplicar en el domicilio con los equipos de oxigenoterapia convencionales. No hay que olvidar tampoco que la mayoría de los enfermos utilizan el oxígeno de forma intermitente sin una relación clara con el esfuerzo o la disnea y que una buena parte de su uso queda reducido al tratamiento de las crisis disneicas. De ahí la importancia de educar al paciente en relación con el uso de esta terapia en las situaciones en las que sabemos que hay un empeoramiento de la hipoxemia, como es el caso de la comida, aseo o paseos por el domicilio, circunstancias todas ellas en las que podemos relacionar la disnea con el uso de los músculos de la cintura superior en tareas distintas a la respiración.

5. Prevención de agudizaciones

La vacunación anual antigripal y la vacunación antineumocócica son dos medidas fundamentales que los pacientes deben adoptar para prevenir agudizaciones. Parte del tratamiento médico que realizan también tiene efecto sobre la reducción del número de agudizaciones. Pero, a pesar de todo, lo cierto es que los pacientes con EPOC presentarán agudizaciones a lo largo del curso de la enfermedad. Es vital que el paciente y sus familiares conozcan a la perfección los síntomas de alarma de una agudización y sepan qué deben hacer, qué tratamiento iniciar y cuándo y con quién contactar. El comienzo de una pauta de esteroides o de un antibiótico, el aumento del flujo de oxígeno dentro de un rango preestablecido y el disponer de un punto de contacto con el equipo médico responsable, son los 3 pilares básico para actuar de forma eficaz en una agudización, lo que podríamos resumir como: conocimiento, tratamiento y accesibilidad. El plan de detección de agudizaciones debe ser personalizado, estableciendo claramente los medicamentos que habrá que utilizar y la secuencia de utilización (si hay aumento de disnea progresivo más de 24 horas a pesar de medicación de rescate, iniciar pauta de esteroides; si hay fiebre, tos, expectoración, disnea, iniciar antibioterapia; en pacientes colonizados por *Pseudomonas* qué antibioterapia previamente seleccionada por antibiograma utilizaremos, etc.)[46]. Se trata, en definitiva, de establecer un programa individualizado de automanejo de la enfermedad.

6. Ventilación mecánica no invasiva (VMNI)

La ventilación mecánica no invasiva ha sido utilizada en pacientes con EPOC con la finalidad de conseguir alivio sintomático. Experiencias iniciales procedentes de estudios no controlados mostraron, en general, resultados positivos y alentadores. Sin embargo, la evidencia disponible en el momento actual no ha permitido establecer aún unos criterios claros de indicación de VMNI en los pacientes con EPOC, fuera del escenario de una agudización. Wijkstra y cols.[47] han realizado una revisión sistemática de estudios controlados y aleatorizados que han analizado el papel de la VMNI en la EPOC estable, no objetivando beneficio alguno. Teniendo en cuenta estos datos, se reserva la VMNI para aquellos casos que presenten reingresos frecuentes o se muestren gravemente hipercápnicos al oxigenarlos correctamente, aun sin disponer de evidencias de su beneficio. Desde un perspectiva pura de cuidados paliativos, Nava y cols.[48] han demostrado la eficacia de la VMNI a la hora de aliviar la disnea, permitiendo reducir el consumo de opiáceos en pacientes con EPOC terminal.

LA FASE FINAL

Antes o despues, el paciente alcanza la fase agónica. La presencia de deterioro físico importante, debilidad extrema, trastornos cognitivos

y de conciencia, dificultad de relación y de ingesta, nos indica que el pronóstico vital puede ser de días. El tratamiento ya deja de tener sentido si no se reorienta para garantizar llegar al final con dignidad, sin agresividades injustificadas[38]. Debe simplificarse al máximo, teniendo en cuenta que la vía oral presentará limitaciones en esta fase. Recurriremos a vía subcutánea, rectal o parenteral. La nutrición e hidratación artificiales no están indicadas en esta fase. Los cambios posturales pueden espaciarse e incluso suspenderse. Administraremos fármacos con la intención de reducir la conciencia, tanto como sea preciso, para aliviar adecuadamente síntomas refractarios y proteger al paciente de sufrimiento, no sólo físico, sino también psíquico. En términos generales, las benzodiazepinas de acción rápida serán los fármacos de elección salvo que exista delirium refractario donde se indicarán los neurolépticos. Benzodiazepinas (midazolam, inducción 5 mg en bolo, dosis máxima: 160-200 mg/día), neurolépticos (levomepromazina, dosis de inducción: 12,5-25 mg en bolo, dosis máxima 300 mg/día), barbitúricos (fenobarbital, 100-200 mg de inducción con rescates de 100 mg o 600 mg/24 h) y anestésicos (propofol, dosis de inducción de 1-1,5 mg/kg IV en 1-3 minutos o 1-2 mg/kg/h en infusión continua. Nunca en combinación con benzodiazepinas o neurolépticos), son los cuatro grupos de fármacos que emplearemos en estas fases de la enfermedad[5].

NO OLVIDES

Muchos de los pacientes con EPOC que atendemos a diario se encuentran en fase terminal de su enfermedad, según la definición de las situaciones clínicas al final de la vida. El manejo de estos pacientes ha de realizarse en un entorno domiciliario, dentro de un programa estructurado de atención domiciliaria con apoyo hospitalario. Un programa de estas características debe ser individualizado. Los puntos fundamentales que debe contemplar se estructuran en seis áreas potenciales de actuación: educación sanitaria, minimizar síntomas, tratamiento médico, oxigenoterapia, prevención de agudizaciones y ventilación mecánica no invasiva. La perspectiva paliativista en estas fases de la enfermedad es esencial en aras de una mayor calidad de vida de nuestros pacientes y un menor sufrimiento en las fases finales de la enfermedad[49].

BIBLIOGRAFÍA

1. Soler JJ, Sánchez L, Latorre M, Alamar J, Román P, Perpiñá M. Impacto asistencial hospitalario de la EPOC. Peso específico del paciente con EPOC de alto consumo hospitalario. Arch Bronconeumol. 2001; 37: 375-81.
2. Álvarez-Gutiérrez FJ, Miravitlles M, Calle M, Gobartt E, López F, Martín A y Grupo de Estudio EIME. Impacto de la EPOC en la vida diaria de los pacientes. Resultados del estudio multicéntrico EIME. Arch Bronconeumol. 2007; 43: 64-72.
3. Díaz Lobato S, Mayoralas Alises S, Pérez Rodríguez E, Sueiro Bendito A. Manejo del paciente frágil con exacerbaciones frecuentes. Med Clín (Barc). 2007; 8 (7): 71-4.
4. Rennard S, Decramer M, Calverley PMA, Pride NB, Soriano JB, Vermeire PA, et al. Impact of COPD in North America and Europe in 2000 subjects perspective of confronting COPD International Survey. Eur Respir J. 2002; 20: 799-805.
5. García Polo C. Cuidados paliativos en el paciente respiratorio terminal. Neumosur. 2007; 19, 2: 91-108.
6. Benítez MA, Castañeda P, Gimeno V, Gómez M, Duque A, Pascual L, et al. Consensus document of the Spanish Society of Palliative Care (SECPAL) and the Spanish Society of Family and Community Medicine (semFYC). Domiciliary care for the patient with cancer in terminal phase. Aten Primaria. 2001; 27(2): 123-6.
7. Chavannes N. A palliative approach for COPD and heart failure? Eur J Palliat Care. 2001; 8: 225-7.
8. Janssen DJ, Spruit MA, Leue C, Gijsen C, Hameleers H, Schols JM, Wouters EF; On behalf of the Ciro network. Symptoms of anxiety and depresión in COPD patientes entering pulmonary rehabilitation. Chron Respir Dis. 2010; 7(3): 147-57.
9. Pierson DJ. Translating new understanding into better care for the patient with chronic obs-

tructive pulmonary disease. Respir Care. 2004; 49: 99-109.

10. Celli BR, Cote CG, Marín JM, Casanova C, Montes de Oca M, Méndez 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.
11. Declaración sobre la atención médica al final de la vida (documento). Organización Médica Colegial y Sociedad Española de Cuidados Paliativos. Enero 2002.
12. Fox E, Landrum-McNiff K, Zhong Z, et al. Evaluation of prognostic criteria for determining hospice eligibility in patients with advanced lung, heart, or liver disease. JAMA. 1999; 282: 1638-45.
13. Schonwetter RS, Soendker S, Perron V, et al. Review of Medicare's proposed hospice eligibility criteria for select non-cancer patients. Am J Hosp Palliat Care. 1998; 15: 155-8.
14. Seneff MG, Wagner DP, Wagner RP, et al. Hospital and 1-year survival of patients admitted to ICUs with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. JAMA.1995; 274: 1852-7.
15. Knaus WA, Harrell FE, Lynn J, et al. The SUPPORT prognostic model: estimates of survival for seriously ill hospitalized patients. Ann Intern Med. 1995; 122: 191-203.
16. Christakis NA, Escarce JJ. Survival of Medicare patients after enrolment in hospice programs. N Engl J Med. 1996; 335: 172-8.
17. Stuart B, Alexander C, Arenella C, et al. Medical Guidelines for determining prognosis in selected non-cancer diseases. National Hospice Organization. Second Edition. Arlington; 1996.
18. Determining terminal status in non-cancer diagnoses: pulmonary disease. Medicare Part A. Intermediary hospice medical policy manual. Effective 8/1/98; revised 6/1/00. Available at: http: //www.iamedicare.com/provider/lmrp/meda.htm. Accessed December 19, 2001.
19. Selecky PA, Eliasson CAH, Hall RI, et al. Palliative and End-of-Life Care for Patients With Cardiopulmonary Diseases. American College of Chest Physicians Position Statement. Chest. 2005; 128: 3599-610.
20. Scout A Murria, Krisky Boyd, Aziz Sheik. Palliative care in chronic illness. BMJ. 2005; 330: 611-2.
21. Rocker GM, Dodek PM, Heyland DK; Canadian Researchers at the End of Life Network. Toward optimal end-of-life care for patients with advanced chronic obstructive pulmonary disease: insights from a multicentre study. Can Respir J. 2008; 15 (5): 249-54.
22. Mayoralas S, Díaz Lobato S. Cuidados domiciliarios en el paciente respiratorio crónico. En: Güelll R, De Lucas P. Tratado de Rehabilitación Respiratoria. Barcelona: Grupo Ars XXI de Comunicación; 2005. p. 329-229.
23. Effing T, Monninkhof EM, van der Valk PD, van der Palen J, van Herwaarden CL, Partidge MR, Walters EH, Zielhuis GA. Self-management education for patients with chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2007; (4): CD002990.
24. Velloso M, Jardim JR. Study of energy expenditure during activities of daily living using and not using body position recommended by energy conservation techniques in patients with COPD. Chest. 2006; 130 (1): 126-32.
25. Donahoe MP. Nutrition in end stage pulmonary disease. Monaldi Arch Chest Dis. 1995; 50: 47-50.
26. 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.
27. Creutzberg EC, Wouters EF, Mostert R, Weling-Scheepers CA, Schols AM. Efficacy of nutritional aupplementation therapy in depleted patients with chronic obstructive pulmonary disease. Nutrition. 2003; 19: 120-7.
28. Escarrabill J. Discharge planning and home care for end-stage COPD patients. Eur Respir J. 2009; 34 (2): 507-12.
29. Clini EM, Ambrosino N. Nonpharmacological treatment and relief of symptoms in COPD. Eur Respir J. 2008; 32 (1): 218-28.
30. Heffner JE. Role of pulmonary rehabilitation in palliative care. Respir Care. 2000; 45: 1365-71.
31. Escarrabill J, Casolivé V. Cuidados domiciliarios en el paciente respiratorio crónico. Manejo de la fase final de la enfermedad. En: De Lucas P y Güell R, eds. Rehabilitación Respiratoria. Madrid: Medical & Marketing Communications; 1999. p. 329-44.
32. Elías-Hernández MT, Montemayor Rubio T, Ortega Ruiz F, Sánchez Riera H, Sánchez Gil R, Castillo Gómez J. Results of a Home-Based Training Program for Patients With COPD. Chest. 2000; 118: 106-14.

33. Guía de práctica clínica de diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. SEPAR-ALAT, 2009. www.separ.es.
34. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (updated 2009). www.gold.org.
35. Niewoehner DE. Clinical practice. Outpatient management of severe COPD. N Engl J Med. 2010; 362 (15): 1407-16.
36. Jennings AL, Davies AN, Higgins JPT, Broadley K. Opioids for the palliation of breathlessness in terminal illness. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2001, Issue 3. Art. No.: CD002066.
37. Rocker G, Horton R, Currow D, Goodridge D, Young J, Booth S. Palliation of dyspnoea in advanced COPD: revisiting a role for opioids. Thorax. 2009; 64(10): 910-5.
38. Mayoralas S, Díaz Lobato S. Tratamiento paliativo de la insuficiencia respiratoria. En: Güell R, De Lucas P, eds. Tratado de Insuficiencia Respiratoria. Madrid: Ergon; 2006.
39. Lagman RL, Davis MP, LeGrand SB. Common symptoms in advanced cancer. Surg Clin North Am. 2005; 85 (2): 237-55.
40. Selecky, PA, Eliasson, CA, Hall, RI, et al. Palliative and end-of-life care for patients with cardiopulmonary diseases: American College of Chest Physician Position Statement. Chest. 2005; 128: 3599-610.
41. Lohne V, Heer HC, Andersen M, Miaskowski C, Kongerud J, Rustøen T. World Health Organization. Cancer pain relief and palliative care: Report of a WHO expert committee. Qualitative study of pain of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Heart Lung. 2010; 39 (3): 226-34.
42. Morrison LJ, Morrison RS. Palliative care and pain management. Med Clin North Am. 2006; 90(5): 983-1004.
43. Jaturapatporn D, Moran E, Obwanga C, Husain A. Patients' experience of oxygen therapy and dyspnea: a qualitative study in home palliative care. Support Care Cancer. 2010; 18 (6): 765-70.
44. Mahler DA, Selecky PA, Harrod CG, Benditt JO, Carrieri-Kohlman V, Curtis JR, et al. American College of Chest Physicians consensus statement on the management of dyspnea in patients with advanced lung or heart disease. Chest. 2010; 137(3): 674-91.
45. Calverley PMA. Supplementary oxygen in COPD: is it really useful? Thorax. 2000; 55: 537-8.
46. Walters JA, Turnock AC, Walters EH, Wood-Baker R. Action plans with limited patient education only for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2010; 5: CD005074.
47. Wijkstra PJ, Lacasse Y, Guyatt GH, Goldstein RS. Nocturnal non-invasive positive ventilation for stable chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Sys Rev 2002; 3: CD002878.
48. Nava S, Cuomo A, Maugeri FS. Noninvasive ventilation and dyspnea in palliative medicine. Chest. 2006; 129 (5): 1391-2.
49. Escarrabill J, Hernández C. Manejo del paciente en la fase terminal de la enfermedad. En: Güell R y De Lucas P, eds. Tratado de rehabilitación respiratoria. Barcelona: Ars Médica;. 2005. p. 341-9.

Índice de autores

Dolores Álvaro Álvarez
Servicio de Neumología. Hospital Universitario de Móstoles. Móstoles, Madrid

Myriam Calle Rubio
Servicio de Neumología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

José Luis Campo-Cañaveral de la Cruz
Servicio de Cirugía Torácica. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Madrid

Raquel Casitas Mateo
Servicio de Neumología. Hospital Universitario La Paz. IdiPAZ

Pablo Catalán Serra
Unidad de Neumología. Servicio de Medicina Interna. Hospital General de Requena. Valencia

Silvana Crowley Carrasco
Servicio de Cirugía Torácica. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Madrid

Pilar de Lucas Ramos
Servicio de Neumología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Laura del Puerto Nevado
Laboratorio experimental de Neumología. I.I.S. Fundación Jiménez Díaz. CIBERES. Madrid

Salvador Díaz Lobato
Servicio de Neumología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid

Yadira Dobarganes Sansón
Servicio de Neumología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

María Eugenia Domínguez Flores
Jefe Departamento Rehabilitación Pulmonar. INER – Instituto Nacional Enfermedades Respiratorias. México

José Mª Echave-Sustaeta
Servicio de Neumología. Hospital Quirón. Madrid. Profesor Asociado de Medicina. Universidad Europea de Madrid

Ricardo García Luján
Servicio de Neumología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.
Profesor Asociado de Medicina. Universidad Complutense de Madrid

Francisco García Río
Servicio de Neumología. Hospital Universitario La Paz. IdiPAZ

David Gómez de Antonio
Servicio de Cirugía Torácica. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Madrid

José Luis Izquierdo Alonso
Servicio de Neumología. Hospital General Universitario de Guadalajara

Carmen Juárez Morales
Servicio de Neumología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Esther León Pérez
Facultativo Especialista de Área Neumología. Hospital Central de la Cruz Roja San José y Santa Adela. Madrid

Soledad López Martín
Servicio de Neumología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Miguel Ángel Martínez-García
Unidad de Neumología. Servicio de Medicina Interna. Hospital General de Requena. Valencia

Sagrario Mayoralas Alises
Hospital Moncloa. Madrid

Marc Miravitlles Fernández
IDIBAPS. Hospital Clínic. Barcelona

Germán Peces-Barba Romero
Laboratorio experimental de Neumología. I.I.S. Fundación Jiménez Díaz. CIBERES. Madrid

Sandra Pérez Rial
Laboratorio experimental de Neumología. I.I.S. Fundación Jiménez Díaz. CIBERES. Madrid

Raquel Pérez Rojo
Servicio de Neumología. Hospital Universitario de Móstoles. Móstoles, Madrid

José Miguel Rodríguez González-Moro
Servicio de Neumología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Juan Luis Rodríguez Hermosa
Servicio de Neumología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

David Romero Ribate
Servicio de Neumología. Hospital Universitario La Paz. IdiPAZ

Juan José Soler-Cataluña
Unidad de Neumología. Servicio de Medicina Interna. Hospital General de Requena. Valencia

Joan B. Soriano
Epidemiología e Investigación Clínica. Fundación Caubet-CIMERA Illes Balears. Centro Internacional de Medicina Respiratoria Avanzada. Bunyola, Islas Baleares

Índice de materias

Alfa-1-antitripsina 55, 61, 114, 142, 145, 148, 149
Antibióticos 91, 101, 104, 105, 139
Antiinflamatorios 79, 82, 85, 102
Apoptosis 19, 23-26, 71

Broncodilatadores 33, 38, 45, 46, 48, 59, 79, 82, 83, 85, 89, 91, 101, 139
Bronquitis
  asmática 48
  crónica 13, 47, 48, 50, 56, 89, 90

Calidad de vida relacionada con la salud 36, 49, 62, 80, 99, 113, 125, 130, 135
Capacidad vital 31, 32-34, 45, 58, 119
  forzada 31-34, 45, 58
  inspiratoria 34
Cirugía de reducción de volumen 61, 63, 139
Comorbilidad 14, 15, 49, 67, 72, 84, 86, 101, 105, 113, 146, 158
  cardiovascular 72
Corticosteroides 73, 102, 103
  inhalados 73, 103
  sistémicos 102

Daño oxidativo 19, 20
Depresión 15, 57, 68, 73, 99, 127, 156, 158, 159
Disfunción musculoesquelética 71
Disnea 16, 45-47, 49, 55-57, 59, 60, 62, 63, 73, 79-81, 83, 84, 99-101, 104, 106, 111, 113-116, 120, 125-128, 130-133, 135, 139, 140, 142, 144, 145, 155, 157-160

Enfermedad pulmonar avanzada 153-155
Enfisema 21-25, 27, 45-48, 59-61, 81, 90, 91, 126, 139-145, 150
Epidemiología 9-11
Especies reactivas 19, 20
Espirometría 13, 14, 31-33, 40-42, 45, 55, 58, 63, 90, 119, 127, 130
Espirometría
  basal 31, 33
  post-broncodilatador 31-33
Estadio final 153
Estrés oxidativo 19, 20, 25, 26, 46, 69, 70-72
Estudio funcional muscular 59
Estudios del sueño 62
Exacerbaciones 16, 24, 45, 48-50, 55, 57, 62, 63, 79, 80, 83-89, 92, 97-102, 104-107, 111-113, 120, 127, 128, 136, 156, 158
Expectoración 13, 47, 49, 55-57, 81, 130, 160

Factores genéticos 50, 55
Fenestraciones bronquiales 142-144
Fenotipo 46-50, 97
FEV_1/FEV_6 31, 32, 38-40
FEV_1/FVC 13, 14, 31-34, 36-41, 58, 73
Fisioterapia respiratoria 129, 131

Gasometría arterial 59, 106, 117, 130
Glucocorticoides inhalados (GCI) 79, 81, 82, 85-90, 92

Hematología 61
Heterogenicidad 46

Inflamación sistémica 69, 70, 72, 73, 99, 100, 107
Inmunomoduladores 82, 89

Mediadores de inflamación 20, 21
Mucolíticos 82, 89, 91, 159

Osteoporosis 14, 68, 71, 73, 86, 158
Oxigenoterapia 59, 63, 101, 105, 106, 111, 114, 116, 121, 123, 126, 129, 134, 145, 154, 156, 158-161
    controlada 105

Pérdida de peso 70, 71, 155, 157
Prueba de esfuerzo cardiopulmonar 59, 130
Pruebas de la marcha 59, 120

Radicales libres 19
Radiografía de tórax 60, 90
Rehabilitación respiratoria 59, 79, 101, 103, 107, 125-129, 132, 134-136
Remodelado pulmonar 26
Respuesta
    autoinmune 24
    inmune innata 20
Roflumilast 79, 88, 92

Situación terminal 155

Tabaco 9, 10, 19-22, 24, 31, 32, 36, 41, 45, 46, 50, 55, 56, 69, 73, 79, 80, 85, 90, 92, 149, 156
Tomografía axial computarizada torácica 61
Tos 47, 48, 55-57, 130, 153, 158-160
Trasplante pulmonar 114, 128, 139, 142, 144-149

Válvulas endobronquiales unidireccionales 142, 143
Vascularización pulmonar 60
Ventilación mecánica 63, 101, 103, 104, 106, 111, 118, 123, 128, 146, 153, 154, 156, 160, 161
    asistida 101, 106
    domiciliaria 111, 118, 154
Volúmenes pulmonares 40, 59, 90, 143