



Sociedad Española de Geriatria y Gerontología



Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica

# Guía de buena práctica clínica en Geriatria

---

## ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

# Guía de buena práctica clínica en Geriatría

---

## ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

### COORDINADORAS

**ESTHER MARTÍNEZ ALMAZÁN**

*SOCIEDAD ESPAÑOLA DE GERIATRÍA Y GERONTOLOGÍA*

**MYRIAM CALLE RUBIO**

*SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEUMOLOGÍA Y CIRUGÍA TORÁCICA*



ELSEVIER

© 2006 Obra: Sociedad Española de Geriátría y Gerontología  
y ELSEVIER FARMA.

Patrocinio y Distribución de la primera edición: GlaxoSmithKline

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin permiso escrito del titular del copyright.

ISBN: 84-7592-824-2

Depósito legal:

---

# ÍNDICE DE AUTORES

**SONIA BARROS CERVIÑO**

*Servicio de Geriatría  
Complejo Hospitalario Xeral-Calde. Lugo*

**IVÁN BUENO MARTÍN**

*Unidad Docente de Geriatría  
Hospital de la Santa Creu. Jesús-Tortosa. Tarragona*

**MYRIAM CALLE RUBIO**

*Servicio de Neumología  
Hospital Clínico San Carlos. Madrid*

**JUAN CARLOS COLMENAREJO HERNANDO**

*Médico de Familia  
Centro de Salud Estrecho de Corea. Madrid*

**ANA MARTÍN GRACZYK**

*Servicio de Geriatría  
Complejo Hospitalario Xeral-Calde. Lugo*

**ESTHER MARTÍNEZ ALMAZÁN**

*Unidad Docente de Geriatría  
Hospital de la Santa Creu. Jesús-Tortosa. Tarragona*

**MIGUEL ÁNGEL MARTÍNEZ GARCÍA**

*Unidad de Neumología. Servicio de Medicina Interna  
Hospital General de Requena. Requena. Valencia*

**MARC MIRAVITLLES**

*Servicio de Neumología. Institut Clínic del Tòrax (IDIBAPS)  
Hospital Clínic. Barcelona*

**JOSÉ LUIS SÁNCHEZ RODRÍGUEZ**

*Unidad Docente de Geriatría  
Hospital de la Santa Creu. Jesús-Tortosa. Tarragona*

---

**JUAN JOSÉ SOLER CATALUÑA**

*Unidad de Neumología. Servicio de Medicina Interna  
Hospital General de Requena. Requena. Valencia*

**JAVIER VIDAL LÓPEZ**

*Servicio de Geriatría  
Complejo Hospitalario Xeral-Calde. Lugo*

# ÍNDICE

<b>PREFACIO</b> .....	7
<b>1. DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LA EPOC. EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO</b> .....	9
• Definición .....	9
• Clasificación .....	11
• Epidemiología .....	12
• Factores de riesgo .....	13
• Bibliografía recomendada .....	15
<b>2. PATOGENIA Y FISIOPATOLOGÍA DE LA EPOC</b> .....	17
• Introducción .....	17
• Fisiopatogenia de la limitación crónica al flujo aéreo .....	17
• Mecanismos etiopatogénicos .....	19
• Desequilibrio proteasa/antiproteasa .....	23
• Estrés oxidativo .....	23
• Fisiopatología .....	24
• Bibliografía recomendada .....	27
<b>3. DIAGNÓSTICO DE LA EPOC</b> .....	29
• Introducción .....	29
• Anamnesis .....	31
• Exploración física .....	31
• Diagnóstico diferencial .....	39
• Bibliografía recomendada .....	41

<b>4. TRATAMIENTOS NO FARMACOLÓGICOS DE LA EPOC ESTABLE</b> .....	43
• Oxigenoterapia crónica domiciliaria .....	43
• Rehabilitación respiratoria .....	45
• Tratamiento de las alteraciones nutricionales .....	47
• Ventilación mecánica no invasiva .....	48
• Tratamiento quirúrgico de la EPOC .....	50
• Bibliografía recomendada .....	54
<b>5. EPOC ESTABLE: TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO Y MANEJO DEL PACIENTE EN SU DOMICILIO</b> .....	57
• Tratamiento farmacológico .....	57
• Manejo del paciente en su domicilio .....	69
• Bibliografía recomendada .....	73
<b>6. TRATAMIENTO DEL PACIENTE CON EPOC AGUDIZADA</b> .....	75
• Introducción .....	75
• Etiología de las agudizaciones .....	75
• Pronóstico de las agudizaciones .....	78
• Evaluación inicial del paciente con EPOC agudizada .....	79
• Tratamiento ambulatorio de las agudizaciones .....	82
• Prevención de las agudizaciones .....	85
• Bibliografía recomendada .....	86
<b>CRITERIOS RECOMENDADOS</b> .....	89

## PREFACIO

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) tiene una elevada prevalencia entre la población general, y más aún entre el grupo de edad más avanzada, lo que unido al carácter crónico y progresivo y a las frecuentes exacerbaciones de la enfermedad, la convierten en uno de los principales motivos de atención médica en las consultas de neumología y geriatría. Además, en el paciente anciano a menudo se asocia con otras enfermedades crónicas, como enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico y cáncer, lo que complica en la mayoría de las ocasiones el abordaje terapéutico de estos pacientes.

En los últimos años se han producido múltiples avances en relación con esta enfermedad, tanto en la etiopatogenia como en el tratamiento, y se han elaborado diferentes guías y recomendaciones nacionales e internacionales dirigidas a mejorar la práctica clínica y optimizar el tratamiento de estos pacientes, así como incidir en la importancia de la prevención de la misma a través del abandono del hábito tabáquico. Con esta iniciativa de la Sociedad Española de Geriatría y Gerontología (SEGG) y la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) se pretende dar una visión integral de la EPOC bajo el prisma de diferentes especialistas.

Como coordinadoras de este volumen queremos agradecer de forma especial a todos los autores su esfuerzo, su dedicación y su valiosa opinión para la realización de esta guía. Deseamos que sirva para difundir las opciones terapéuticas disponibles y optimizar nuestras decisiones en la atención de los pacientes con EPOC. Asimismo, queremos agradecer a los laboratorios GSK su generosa y desinteresada colaboración para la edición de esta guía, sin que ello haya supuesto ninguna interferencia en su elaboración.

**Esther Martínez Almazán**  
**Myriam Calle Rubio**

# DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LA EPOC. EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

*Juan Carlos Colmenarejo Hernando<sup>a</sup> y Myriam Calle Rubio<sup>b</sup>*

<sup>a</sup>Médico de Familia. Centro de Salud Estrecho de Corea. Madrid

<sup>b</sup>Servicio de Neumología. Hospital Clínico San Carlos.  
Universidad Complutense. Madrid

## DEFINICIÓN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad prevenible y tratable. Con la aparición de la primera normativa internacional, la GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease), se ha modificado la definición de EPOC, que engloba términos clásicos como el de bronquitis crónica, cuyo significado es fundamentalmente clínico-epidemiológico, y el enfisema, que hace referencia a una alteración anatomopatológica.

En la actualidad, se define la EPOC como una enfermedad caracterizada por la presencia de una limitación al flujo aéreo que no es totalmente reversible, de curso progresivo y que se asocia con una respuesta inflamatoria anómala en el pulmón frente a gases o partículas nocivas.

En nuestro medio, la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) presentó previamente una definición prácticamente idéntica, con la diferencia de que especifica como agente causal al tabaco.

Según la SEPAR, la EPOC consiste en una "obstrucción crónica y poco reversible al flujo aéreo (disminución del volumen espiratorio forzado en el primer segundo –FEV<sub>1</sub>– y de la relación FEV<sub>1</sub>/capacidad vital forzada –FVC–) causada principalmente por una reacción inflamatoria frente al humo del tabaco".

Estas definiciones, por lo demás muy semejantes, además de aclarar el significado del término EPOC y su aplicación, permiten diferenciar dicha entidad de otras en las que también aparece obstrucción al flujo aéreo. La necesidad de establecer esta diferencia tiene importancia patogénica e implica-

ciones de cara al pronóstico y tratamiento. Éste sería el caso del asma, en el que la limitación es reversible y puede corregirse totalmente. No obstante, en la práctica existen algunos casos en los que puede resultar difícil diferenciar entre asma y EPOC, sobre todo tras años de evolución y en presencia de tabaquismo.

Al ser la reducción del flujo aéreo la alteración funcional característica de la EPOC, la espirometría se convierte en una herramienta fundamental para establecer el diagnóstico y también para evaluar la gravedad, como se verá más adelante, pero tiene mayor limitación para evaluar la respuesta al tratamiento, ya que la reducción del flujo es crónica y poco reversible.

Además, el FEV<sub>1</sub> aumenta hasta los 25-30 años en sujetos sanos, y a partir de ese momento se produce un declive fisiológico que no suele superar los 30 ml/año, si bien en fumadores susceptibles se han detectado disminuciones de hasta 150 ml/año, y se aproxima a la de sujetos no fumadores tras abandonar el hábito tabáquico. Esta pendiente de declive es independiente del valor inicial del FEV<sub>1</sub>, no es uniforme a lo largo del tiempo, y los descensos más acusados se observan en las fases moderadas de la enfermedad, con un entecimiento en casos más evolucionados. En cuanto a la capacidad vital, desciende entre 19 y 35 ml/año a partir de los 35 años, siendo de mayor cuantía el descenso del FEV<sub>1</sub>.

Otras modificaciones que condicionan el envejecimiento son un cambio de la morfología de la curva flujo-volumen, debido a una reducción de la elasticidad pulmonar, que afectan sobre todo los flujos espiratorios, principalmente la última porción de la espiración forzada. El resultado de ello es una forma cóncava de la rama espiratoria de la curva en su fase final.

Menos notables, pero también presentes con el envejecimiento, son el aumento del volumen residual, la capacidad residual funcional y el espacio muerto, sin que se modifiquen la capacidad pulmonar total ni el volumen pulmonar total.

La capacidad de difusión pulmonar disminuye con la edad a un ritmo de 0,14-0,30 ml/min/mmHg/año, en función de un descenso del área de superficie corporal, y en la gasometría se observa un descenso de la pO<sub>2</sub> estimado en 0,42 mmHg por año, sobre todo en decúbito, sin modificación del pH ni la pCO<sub>2</sub>. En los ancianos también se detecta una disminución del 50% en la respuesta ventilatoria a la hipoxia e hipercapnia.

Por todo lo dicho, y considerando además que hay otras alteraciones en los pacientes con EPOC que pueden hacer que se considere como una enfermedad sistémica, es probable que en un futuro se incluyan otras dimensiones en la caracterización de la enfermedad como son las alteraciones del intercambio gaseoso, la percepción de los síntomas, la tolerancia al ejercicio, la presencia de alteraciones nutricionales y la disfunción osteomuscular, endotelial, cardíaca y nerviosa.

## CLASIFICACIÓN

La EPOC requiere para su diagnóstico la realización de una espirometría que demuestre la presencia de una obstrucción al flujo aéreo, demostrada por una relación  $FEV_1/FVC < 70\%$ . El  $FEV_1$  (como porcentaje del valor de referencia) es el mejor indicador de la obstrucción al flujo aéreo disponible, que tiene además la ventaja de ser fácil de obtener, con una alta reproducibilidad y una buena correlación con el pronóstico de la enfermedad. Otras determinaciones, como el *peak flow*, podrían infraestimar la severidad de la obstrucción.

Puesto que la EPOC presenta un amplio espectro de formas clínicas, y pese a las limitaciones que imponen unos criterios de clasificación espirométricos, la iniciativa GOLD y la ERS-ATS (European Respiratory Society) han propuesto la clasificación de la EPOC que se expone en la tabla 1.

**TABLA 1. Clasificación de la EPOC (GOLD/ATS-ERS) basada en criterios espirométricos.**

	$FEV_1$ (% del valor teórico)	$FEV_1/FVC$
Riesgo de EPOC*	$\geq 80$	$\geq 0,7$
EPOC leve	$> 80$	$< 0,7$
EPOC moderada	50-80	$< 0,7$
EPOC grave	30-49	$< 0,7$
EPOC muy grave	$< 30$	$< 0,7$

\*Incluir a pacientes fumadores o que presentan exposición ambiental clara y síntomas como tos, expectoración o disnea.

Otros autores incluyen entre los sujetos de riesgo a los fumadores y ex fumadores de 40 años y más de edad, a los sujetos con tos persistente y expectoración, a pacientes con infecciones respiratorias frecuentes y a personas con disminución progresiva de la tolerancia al ejercicio.

En todo caso, debe tenerse en cuenta que estos límites son de carácter empírico y su utilidad es la de facilitar recomendaciones terapéuticas y acerca del empleo de recursos sanitarios.

## **EPIDEMIOLOGÍA**

La EPOC constituye un problema económico y social de primer orden, baste decir que afecta a más de 16 millones de personas en Estados Unidos, entre 1,6 y 2,8 millones de personas en Francia y a un 4% de los adultos en Canadá; en muchos países es la cuarta o quinta causa de mortalidad, y se calcula (Global Burden of Disease Studies) que para el año 2020 se convertirá en la tercera causa de mortalidad en el mundo.

Los datos de prevalencia y morbilidad deben considerarse con cautela, ya que infravaloran la magnitud del problema debido a que esta enfermedad no suele diagnosticarse hasta que se hace clínicamente evidente y se halla en evolución.

En nuestro país, la prevalencia en la población general es del 9,1% (el 14,3% en varones y del 3,9% en mujeres) entre los 40 y 70 años de edad, con una relación varón:mujer de 4:1. Está ligada directamente al tabaquismo, alcanzando la cifra del 40% en sujetos fumadores de más de 30 cigarrillos al día para el grupo de edad de 60-69 años.

La tasa de fumadores en España es del 31,0% para mayores de 16 años, con un leve descenso en los últimos años, si bien se aprecia un incremento de mujeres fumadoras en el grupo de edad de 16 a 25 años, por lo que se espera una modificación de la relación varones:mujeres con EPOC en el futuro. Hay que considerar también que hasta el 40,3% de mayores de 60 años fuman más de 30 paquetes de cigarrillos/año.

Estos datos proceden del estudio IBEREPOC, en el que se constata el infra-diagnóstico antes mencionado, ya que sólo 1 de cada 4 pacientes identificados en este estudio se hallaba diagnosticado, y hasta un 50% de los pacientes con EPOC grave no recibía tratamiento alguno.

En cuanto a las cifras de mortalidad, la EPOC es la cuarta causa de muerte, y la mitad de los fallecimientos se producen en los primeros 10 años después del diagnóstico, con una tasa global de 33/100.000 habitantes, que llega a 176/100.000 en mayores de 75 años.

En los últimos 20 años se ha duplicado la mortalidad por EPOC en la mujer; además, por motivos no aclarados, la mortalidad es mayor en mujeres que en varones; del mismo modo, se ha observado que la mortalidad es mayor entre los pacientes que continúan con el hábito tabáquico, que llega a suponer un 10–30% para las EPOC graves que ingresan por reagudización, y el porcentaje se eleva hasta el 60% en el año que sigue al ingreso.

Además, esta enfermedad genera el 10% de las consultas de atención primaria, el 35% de las consultas externas de neumología y supone 39.000 hospitalizaciones al año (7% de ingresos hospitalarios); las exacerbaciones constituyen el 1–2% de las urgencias hospitalarias y la mortalidad hospitalaria por EPOC alcanza el 2,5%.

En mayores de 65 años, se estima que la EPOC genera un 20% de los ingresos hospitalarios, y alcanza un 14,5% (por encima de la demencia, la depresión y la patología cerebrovascular) en el cómputo de las enfermedades crónicas más prevalentes en población anciana.

La EPOC genera un mayor gasto que el asma y da lugar al 35% de las incapacidades laborales definitivas; se ha calculado que globalmente supone el 0,2% del PIB, con un coste promedio de la EPOC por paciente y año de 1.752 euros, de los que un 42% corresponde a gastos hospitalarios, otro 42% a gastos farmacéuticos y el 16% restante a gastos por visitas médicas y pruebas complementarias.

Si a la luz de los datos anteriores, se considera que según estudios clásicos el porcentaje de fumadores que presenta EPOC es del 20 al 25%, el futuro no es halagüeño.

## **FACTORES DE RIESGO**

Aunque hay otros factores de riesgo, fumar tabaco es, con mucho, el principal factor de riesgo de EPOC en el mundo, y menos del 10% de pacientes

## **TABLA 2. Factores de riesgo de EPOC.**

- Déficit hereditario de la enzima alfa1-antitripsina
- Infecciones respiratorias en la infancia
- Exposición laboral a polvos y sustancias químicas
- Hiperreactividad bronquial y asma
- Tabaquismo pasivo
- Contaminación ambiental en espacios abiertos (grandes ciudades...) o cerrados (doméstica...).

con EPOC son no fumadores. En la tabla 2 se enumeran los factores de riesgo de EPOC.

Los fumadores de cigarrillos presentan una mayor prevalencia de alteraciones de la función pulmonar y síntomas respiratorios, así como una mayor proporción de reducción del FEV<sub>1</sub> y una tasa de muerte por EPOC mayor que los no fumadores. No obstante, si bien el tabaco es el responsable etiológico en la mayoría de los casos de EPOC, no es suficiente *per se*, ya que se calcula que de los fumadores, será aproximadamente un 20% el que desarrollará EPOC, los que denominamos fumadores susceptibles de presentar EPOC.

La relación entre tabaquismo y EPOC, y la presencia de una población susceptible, quedó demostrada por Fletcher et al en 1976, al hacer patente que estos fumadores “susceptibles” presentaban un descenso anual acelerado del FEV<sub>1</sub> mayor que los no fumadores, y que dicha disminución se relacionaba con la cantidad de tabaco consumida. Asimismo, observaron que el abandono del hábito frenaba el descenso del FEV<sub>1</sub>, y se constató una mejora del pronóstico de la enfermedad, independientemente de la edad.

Para explicar este estado de “susceptibilidad”, merced al cual unos fumadores desarrollan la enfermedad y otros no, se invoca la presencia de factores endógenos y exógenos que aparecen enumerados en la tabla 3.

En todo caso, el control del hábito tabáquico sería hoy por hoy el único método para prevenir la aparición de esta enfermedad y su progresión.

**TABLA 3. Factores que condicionan “susceptibilidad” para desarrollar EPOC.****Endógenos**

Sexo  
 Raza  
 Hiperreactividad bronquial, asma  
 Fenómenos perinatales (bajo peso al nacer...)  
 Genes específicos

**Exógenos**

Dieta  
 Infecciones respiratorias recurrentes  
 Nivel socioeconómico bajo

**BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA**

- Agustí AG. La EPOC como enfermedad sistémica. En: De Lucas Ramos P, Peces-Barba Romero G, editores. *Enfermedad pulmonar obstructiva crónica*. Madrid: Editor S.A.; 2001. p. 53-72.
- Barbera JA, Peces-Barba G, Agustí AGN, Izquierdo JL, Monso E, Montemayor T, et al. Guía clínica para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol*. 2001;37:297-316.
- Conferencia de consenso sobre enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Magnitud del problema. *Arch Bronconeumol*. 2003;39 Supl 3:7-47.
- De Lucas Ramos P, Calle Rubio M, Echave Sustaeta J, Zamora García E. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). En: De Lucas Ramos P, Jiménez Ruiz CA, Pérez Rodríguez E, editores. *Manual de Neumología Clínica*. Madrid: Neumomadrid; 1999. p. 137-57.
- Fletcher C, Peto R, Tinker C, Speizer FE. *The natural history of chronic bronchitis and emphysema*. Oxford: Oxford University Press; 1976.
- Gil Gregorio P. Patología respiratoria en geriatría. En: Salgado A, Guillén F, editores. *Manual de Geriatría*. 2.ª ed. Barcelona: Masson S.A.; 1996. p. 225-41.
- Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Update 2003. Disponible en: <http://www.goldcopd.com>
- Guillén Llera F. Patología del envejecimiento. En: Macías Núñez JF, editor. *Geriatría desde el principio*. Barcelona: Editorial Glosa; 2005. p. 83-101.
- Miravittles M, Murrio C, Guerrero T, Gisbert R. Costs of chronic bronchitis and COPD: a 1-year follow-up study. *Chest*. 2003;123:784-91.
- Molina Paris J, Rodríguez González-Moro JM, editores. PRICE, Programa integral de control de la EPOC en Neumología y Atención Primaria en Madrid. Barcelona: Grupo Ars XXI de Comunicación S.L.; 2005.

- Moya Mir MS, Muñoz Rubio E. Epidemiología de la exacerbación de la EPOC y de la infección respiratoria en urgencias. *Emergencias*. 2005;17:54-6.
- Murray CJL, López AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of disease Study. *Lancet*. 1997;349:1498-504.
- O'Donnell DE, Hernández P, Aaron S, Bourbeau J, Marlinskiuk D, Odre R, et al. Canadian Thoracic Society COPD guidelines: summary of highlights for family doctors. *Can Respir J*. 2003;10:183-5.
- Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:1256-76.
- Soler JJ. Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. En: Villasanté C, editor. *Enfermedades respiratorias*. Madrid: Grupo Aula Médica; 2002. p. 471-83.
- Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J*. 2004;23:932-6.
- The National Collaborating Centre for Chronic Conditions (NICE) Guideline n.º 12. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Thorax*. 2004;59 Suppl I:1-232.

# PATOGENIA Y FISIOPATOLOGÍA DE LA EPOC

*Juan José Soler Cataluña<sup>a</sup>, Miguel Ángel Martínez García<sup>a</sup>,  
y Esther Martínez Almazán<sup>b</sup>*

<sup>a</sup>Unidad de Neumología. Servicio de Medicina Interna. Hospital General de Requena. Requena. Valencia.

<sup>b</sup>Unidad Docente de Geriatria. Hospital de la Santa Creu. Jesús-Tortosa. Tarragona.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad inflamatoria crónica que se produce en individuos genéticamente susceptibles como respuesta a la inhalación de partículas nocivas o de gases, principalmente del humo del tabaco. La característica principal que define la enfermedad es la limitación al flujo aéreo. Sin embargo, nuevas evidencias señalan la presencia de importantes manifestaciones sistémicas, capaces incluso de condicionar el pronóstico. La inflamación tiene un papel preponderante en la etiopatogenia de la enfermedad. En ella intervienen diferentes tipos celulares y una amplia variedad de mediadores, lo cual determina la enorme complejidad de este proceso. Además de la inflamación, la presencia de un desequilibrio en el equilibrio proteasa/antiproteasa y el estrés oxidativo también son importantes en la patogénesis de la enfermedad. Estos 3 mecanismos patogénicos producen diferentes cambios patológicos, y como consecuencia aparecen distintas anomalías fisiopatológicas, tales como hipersecreción mucosa y disfunción ciliar, limitación al flujo aéreo e hiperinsuflación, alteraciones en el intercambio de gases, hipertensión pulmonar y efectos sistémicos.

## FISIOPATOGENIA DE LA LIMITACIÓN CRÓNICA AL FLUJO AÉREO

En el origen de la limitación al flujo aéreo se han destacado 3 mecanismos: 1) la oclusión de la luz de la pequeña vía aérea por secreciones mucosas; 2) la pérdida de elasticidad y la destrucción de los filamentos alveolares de la vía aérea dentro del parénquima pulmonar, como resultado del enfisema, lo que supone una pérdida del tejido de apoyo y un cierre dinámico de la pequeña vía aérea durante la espiración, y 3) el estrechamiento de la vía aérea periférica como resultado de la inflamación y remodelado de la pared bronquial. Estos 3 mecanismos interactúan entre ellos y todos se pueden inducir por la inhalación del humo

del tabaco y otros agentes nocivos. No obstante, la contribución de cada uno puede variar de persona a persona, dando lugar a diferentes subtipos de EPOC (bronquitis crónica, enfisema o enfermedad de pequeña vía aérea).

## Bronquitis crónica

La tos y la expectoración que definen la bronquitis crónica son el resultado de una respuesta inmunitaria innata a la inhalación de partículas tóxicas y gases del humo del tabaco. En la bronquitis crónica se produce una inflamación en el epitelio de las vías aéreas centrales y en las glándulas submucosas. Esta inflamación se asocia a un incremento en la producción de moco, a una disminución del aclaramiento mucociliar y a un aumento de la permeabilidad en la barrera epitelial.

La contribución de la hipersecreción mucosa a la limitación al flujo aéreo en la EPOC es todavía hoy incierta. En las fases iniciales de la enfermedad parece que su contribución es escasa. De hecho, la presencia de moco en fumadores con función pulmonar normal no predice la aparición tardía de EPOC. Sin embargo, en los estadios finales de la enfermedad, sí puede jugar un papel importante, puesto que contribuye a un mayor riesgo de infección y una pérdida acelerada de función pulmonar.

## Enfisema

El enfisema se define como un agrandamiento de los espacios aéreos distales a los bronquiolos terminales, causados por la destrucción de las paredes alveolares. Esta destrucción del parénquima contribuye a reducir los flujos máximos espiratorios al disminuir la fuerza de retracción elástica que ayuda a la expulsión del aire fuera del pulmón. Hay 2 subtipos de enfisema, el centroacinar y el panacinar. El centroacinar es el tipo de enfisema predominante en los fumadores, y es la consecuencia de la dilatación o destrucción de los bronquiolos respiratorios. Se ha sugerido que este tipo de enfisema se vincula a la obstrucción e inflamación de la pequeña vía aérea. El enfisema panlobulillar o panacinar, se asocia al déficit de  $\alpha$ -1-antitripsina ( $\alpha$ 1-AT) y se caracteriza por la destrucción de todo el acino.

## Enfermedad de pequeña vía aérea

El principal sitio donde se produce la obstrucción al flujo aéreo en la EPOC es la pequeña vía aérea (< 2 mm de diámetro). Recientemente, Hogg et al, me-

dian­te la cuantificación de los cambios histológicos en la pequeña vía aérea a diferentes estadios de la enfermedad, han encontrado que hay una estrecha asociación entre la gravedad de la enfermedad, medida mediante el volumen espiratorio máximo durante el primer segundo ( $FEV_1$ ), y el engrosamiento de la pared de las pequeñas vías aéreas. El aumento del tamaño de la pared resulta de la infiltración de ésta por parte de células inflamatorias (macrófagos, neutrófilos y linfocitos) y también de cambios estructurales (remodelado), entre los que destaca un aumento en la musculatura lisa y la presencia de fibrosis subepitelial y en la parte externa de la pared bronquial.

## **MECANISMOS ETIOPATOGÉNICOS**

### **Inflamación en la EPOC**

El desarrollo de la EPOC se asocia a cambios estructurales y celulares que afectan tanto a las vías aéreas centrales como a las periféricas. No obstante, el proceso inflamatorio se extiende también al parénquima y las arterias pulmonares. En la actualidad se acepta que el humo del tabaco es el principal causante de una reacción inflamatoria que afecta por completo al árbol traqueo-bronquial. Esta reacción inflamatoria puede observarse en ausencia de limitación al flujo aéreo. No obstante, es más intensa en el paciente con EPOC.

Los estudios que revisan la vía aérea central de los fumadores han demostrado que en la pared bronquial hay un importante infiltrado celular con linfocitos T y macrófagos. Los neutrófilos, que son escasos en la pared, se observan con frecuencia en la luz bronquial. En la vía aérea periférica, las lesiones consisten en un infiltrado en la pared bronquial de células mononucleares y acúmulos de macrófagos. Cuando se estudia el patrón celular, la única diferencia entre fumadores con o sin EPOC es la presencia de un aumento en el número de linfocitos T citotóxicos CD8+. Éstos, además, se correlacionan de forma significativa con el  $FEV_1$ , lo que sugiere un papel en la progresión de la enfermedad. Los fumadores también presentan mayor inflamación con predominio de linfocitos en el parénquima pulmonar, y de nuevo se constata correlación entre el grado de inflamación y el de destrucción tisular. En las arterias pulmonares, el cambio morfológico que se observa con mayor frecuencia en la EPOC consiste en un engrosamiento de la íntima producido por proliferación de células de músculo liso y depósito de fibras de colágeno. Recientemente, se ha demostrado la presencia de infiltración celular de linfocitos T citotóxicos CD8+ en la adventicia. Estos cambios se asocian con anorma-

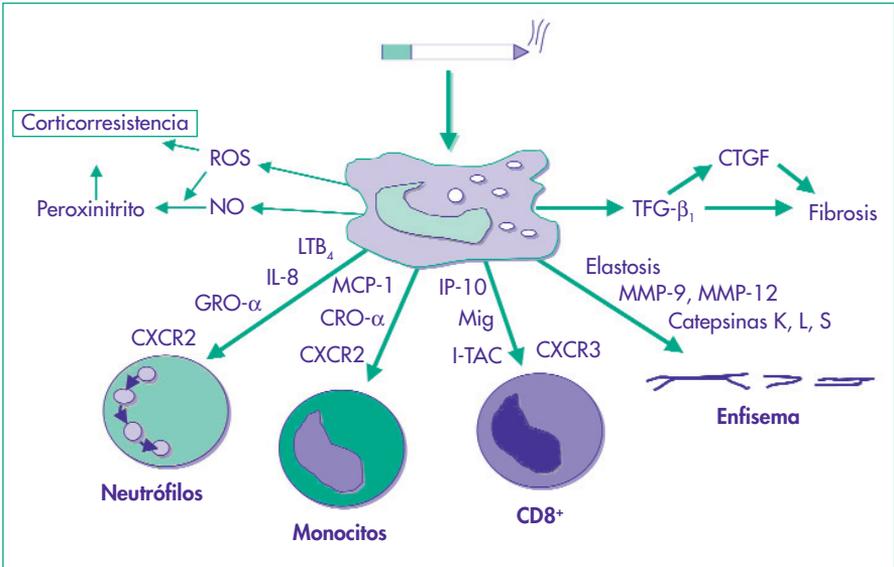
lidades funcionales del endotelio que afectan a la liberación de sustancias vasodilatadoras.

La revisión de todos estos componentes señala la presencia de un proceso inflamatorio común en todo el pulmón, donde las principales células implicadas son los macrófagos, los neutrófilos y los linfocitos. Todavía no está muy claro cómo interactúan todos estos tipos celulares. El macrófago parece jugar un papel central, de tal forma que una vez activado por el humo del tabaco se segregan distintas proteínas inflamatorias capaces de desencadenar toda la cascada inflamatoria (fig. 1). En los mecanismos de defensa e inflamación participa una compleja red de citocinas, cuyo objetivo es activar y reclutar células durante la respuesta inmunitaria. Estos mecanismos están integrados por receptores extracelulares que actúan mediante unas señales en cascada, que de forma directa y coordinada inducen respuestas intracelulares. El factor de necrosis tumoral (TNF)- $\alpha$  es una potente citocina proinflamatoria que ejerce su actividad mediante la interacción con 2 receptores de membrana, TNF-R55 y TNF-R75. El TNF- $\alpha$  coordina el proceso inflamatorio en la célula, y estimula el aumento en la expresión de moléculas de adhesión en leucocitos y células endoteliales, con una regulación al alza de otras citocinas proinflamatorias, como la interleucina (IL)-1 y la IL-6. En pacientes con EPOC grave, se ha encontrado un aumento de los valores de TNF- $\alpha$  en el esputo inducido. Distintos estudios indican que la producción endógena de IL-8, una quimiocina, juega un papel sustancial en el reclutamiento de neutrófilos, su activación y la amplificación de la respuesta inflamatoria posterior. La IL-8 se ha detectado en el lavado alveolar de fumadores activos y en esputo de pacientes con EPOC. Los valores en esputo se correlacionan muy bien con el grado de obstrucción al flujo aéreo en la EPOC.

Generalmente, la inflamación no sólo se caracteriza por una regulación al alza de las citocinas proinflamatorias, sino también por una disminución de citocinas antiinflamatorias o de citocinas inhibitorias, junto a sus receptores solubles. Las citocinas inhibitorias incluyen la IL-10, el *transforming growth factor* (TGF)- $\beta$ , IL-11 y el receptor antagonista de la IL-1 que se libera para limitar la duración y extensión del proceso inflamatorio.

Muchos de los mediadores inflamatorios que se expresan en la EPOC están controlados por el factor de transcripción nuclear- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B), que se encuentra sobreexpresado en los macrófagos alveolares de los pacientes con EPOC. Este mecanismo molecular puede ser clave en el desarrollo del proceso inflamatorio que afecta a la vía aérea.

FIGURA 1. Papel de los macrófagos en la EPOC.



Los macrófagos juegan un papel pivotal en la EPOC. Tras ser activados por el humo del tabaco segregan muchos mediadores inflamatorios capaces de orquestar toda la cascada inflamatoria de la EPOC. Los neutrófilos pueden ser reclutados por interleucina (IL)-8, *growth-related oncogene-α* (GRO-α) y por el leucotrieno B4 (LTB<sub>4</sub>), los monocitos por la proteína quimioattractiva de macrófagos-1 (MCP-1) y los linfocitos T CD8<sup>+</sup> por la proteína inducible de interferón-γ (IP-10), por una monocina inducida por interferón-γ (Mig) y por la interferón-inducible α-quimioattractiva de células T (I-TAC). La liberación de enzimas elastolíticas incluyen las metaloproteinasas de matriz (MMP) y catepsinas capaces de producir elastosis, y la liberación del *transforming growth factor* (TGF-β) y del factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF). Los macrófagos, a su vez, también generan especies reactivas con el oxígeno (ROS) y óxido nítrico (NO) que al interactuar producen peroxinitrito y pueden contribuir a la resistencia esteroidea.

Tomada de Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA. *Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. Eur Respir J. 2003;22:672-88.*

## Amplificación de la inflamación

Los cambios inflamatorios y el desequilibrio proteasa/antiproteasa presentes en la EPOC también se observan en fumadores sin EPOC, aunque en menor extensión. Este hecho sugiere que el descenso acelerado de la función pulmonar de la EPOC se puede deber a una amplificación de la respuesta inflamatoria normal a los irritantes. Se ha sugerido que las diferencias entre fumado-

res podrían explicarse por polimorfismos en los genes que se encargan de codificar las citocinas, las proteínas antiinflamatorias o las antiproteasas. Otra hipótesis atribuye un papel etiopatogénico a la infección viral latente. La secuencia E1A de adenovirus latente se ha encontrado con más frecuencia en los pulmones de pacientes con enfisema que en fumadores control, y esto se correlaciona con un incremento de la respuesta inflamatoria. Otro mecanismo molecular que puede estar implicado en la amplificación de la respuesta inflamatoria es una disminución de la actividad de la deacetilasa de las histonas (HDAC) en los macrófagos alveolares. La HDAC está implicada en la transcripción de los genes inflamatorios al revertir la acetilación de las histonas nucleares. En pacientes con EPOC hay una marcada reducción en la actividad HDAC, comparado con fumadores sin EPOC. Esto puede producir una amplificación de la expresión de genes inflamatorios.

## **Inflamación persistente tras abandonar el consumo de tabaco**

Al abandonar el tabaquismo no parece haber una resolución en la respuesta inflamatoria de la vía aérea, especialmente en la enfermedad avanzada. Esto sugiere que hay mecanismos que perpetúan una inflamación crónica, mecanismos que actualmente son desconocidos. No obstante, hay diversas hipótesis que podrían explicar este fenómeno. Una de ellas sugiere la presencia de algún otro proceso, diferente al tabaco, capaz de inducir inflamación persistente. Un posible candidato sería la colonización bacteriana en las vías aéreas inferiores. La infección latente produciría un incremento en el número de linfocitos T activados, entre los que se incluirían células T de memoria capaces de perpetuar la inflamación crónica. Otra hipótesis reciente sugiere la presencia de un componente autoinmunitario en la EPOC. Los autoanticuerpos podrían actuar directamente contra los antígenos del tabaco o frente a autoantígenos endógenos, resultado de la inflamación inducida por el tabaco y el daño oxidativo pulmonar.

## **Inflamación sistémica en la EPOC**

En la última década, distintos estudios que investigaban las manifestaciones sistémicas de la EPOC han demostrado valores circulantes de mediadores inflamatorios, como reactantes de fase aguda o citocinas, e incluso activación de neutrófilos en sangre periférica. Muy recientemente, se ha demostrado que la PCR está elevada en los pacientes con EPOC, con independencia del consu-

mo de tabaco y de la presencia de cardiopatía isquémica relevante. La formación de los reactantes de fase aguda está estrechamente inducida por citocinas como la IL-6 o el TNF- $\alpha$ . Estas proteínas de fase aguda son producidas por el hígado y juegan un papel clave en la inmunidad innata. Además de los hepatocitos, se ha sugerido que las células epiteliales pulmonares también pueden producirlas.

## DESEQUILIBRIO PROTEASA/ANTIPROTEASA

Una de las teorías más aceptadas en la génesis del enfisema subraya la presencia de un desequilibrio entre proteasas y antiproteasas. Esta teoría propone que varias enzimas proteolíticas (proteasas) serían capaces de lisar determinados componentes del tejido conectivo, en particular la elastina, lo que provocaría enfisema en los fumadores. En sujetos normales hay un mínimo recambio de elastina, de tal forma que los productos de degradación derivados, como la desmosina, apenas se detectan. Sin embargo, entre fumadores con descenso acelerado del FEV<sub>1</sub> se observan valores elevados de desmosina, lo que sugiere la presencia de mayor actividad proteolítica.

Las proteasas que más interés han suscitado son la elastasa neutrófila y la proteinasa 3, que son 2 proteasas séricas producidas por los neutrófilos, y la catepsina G. Recientemente, se ha sugerido que las metaloproteasas de matriz procedentes de macrófagos y neutrófilos también ejercen influencia en la patogénesis del enfisema. Normalmente, todas estas enzimas proteolíticas son contrarrestadas por antiproteasas. Las antiproteasas más destacadas son el  $\alpha$ 1-AT en el parénquima pulmonar y el inhibidor de leucoproteasas de la vía aérea. El humo del tabaco puede producir inflamación y aumentar la liberación de proteasas que son contrarrestadas por las antiproteasas. Sin embargo, en fumadores que desarrollan EPOC la producción de antiproteasas puede ser insuficiente quizás por polimorfismos genéticos que afectan a la función o producción de estas proteínas.

## ESTRÉS OXIDATIVO

El humo del tabaco contiene una mezcla de más de 4.700 componentes químicos, entre los que se incluyen una gran concentración de radicales libres y otros oxidantes. El proceso celular normal que se produce en el pulmón o la inhalación de partículas de polución también pueden generar oxidación, de

forma que se produce un delicado equilibrio entre el efecto tóxico de los oxidantes y el protector que deriva del sistema antioxidante intra y extracelular. Un desequilibrio a favor de los mecanismos oxidativos daría lugar a lo que se conoce como estrés oxidativo. Tanto en fumadores como en pacientes con EPOC hay evidencias consistentes de que se produce estrés oxidativo y que además puede estar amplificado por la presencia de células inflamatorias, como los macrófagos y los neutrófilos capaces de producir también sustancias oxidativas. Estas sustancias pueden dañar directamente los componentes de la matriz pulmonar. Además, también se ha observado cómo los oxidantes del cigarrillo pueden interferir la síntesis de elastina y el proceso reparador, lo que contribuye a la aparición de enfisema.

Los principales antioxidantes del tracto respiratorio son la mucina, el glutatión reducido, el ácido úrico, la albúmina y el ácido ascórbico. Hay muy poca información acerca de los valores o la función de estos antioxidantes. No obstante, la presencia de glutatión intra y extracelular parece crítico en el mantenimiento de la homeostasis oxidación-antioxidación.

## FISIOPATOLOGÍA

Los distintos cambios patológicos producidos en la EPOC conllevan una serie de anormalidades fisiológicas que inicialmente son evidentes durante el ejercicio y posteriormente también en reposo. Los cambios fisiopatológicos característicos de esta enfermedad incluyen la hipersecreción mucosa, la disfunción ciliar, la limitación al flujo aéreo, la hiperinsuflación pulmonar, las alteraciones en el intercambio de gases, la hipertensión pulmonar, el *cor pulmonale* y las manifestaciones sistémicas.

### Hipersecreción mucosa y disfunción ciliar

Diversos mediadores inflamatorios son responsables de que en la EPOC se produzca una hiperplasia de glándulas mucosas y un aumento de células caliciformes, responsables directas de la hiperproducción de moco característica de algunos pacientes con EPOC. Asimismo, las células epiteliales ciliadas sufren una metaplasia escamosa que producirá alteraciones en el mecanismo mucociliar. Estos cambios, generalmente son las primeras alteraciones fisiológicas observadas en la EPOC, y pueden estar presentes incluso varios años antes de que aparezcan otros cambios fisiopatológicos.

## Limitación al flujo aéreo e hiperinsuflación pulmonar

La principal característica fisiopatológica de la EPOC es la limitación espiratoria al flujo aéreo como consecuencia del estrechamiento de la vía aérea periférica y, en menor medida, de la pérdida de elasticidad y destrucción del parénquima pulmonar, como resultado del enfisema, y de la oclusión de la luz por secreciones mucosas. A medida que progresa la obstrucción, el vaciado pulmonar es más lento y el intervalo entre los esfuerzos inspiratorios no permiten la espiración completa, lo que produce una hiperinsuflación por atrapamiento aéreo. Como consecuencia de ello, la musculatura inspiratoria se acorta y se hace menos efectiva para generar la tensión deseada. La hiperinsuflación puede cambiar el radio de curvatura del diafragma, colocándolo en desventaja mecánica, lo que supone una sobrecarga adicional para los músculos inspiratorios. Todo ello lleva a un incremento de la sensación de esfuerzo muscular y la consiguiente disnea. Este efecto deletéreo de la hiperinsuflación se ve amplificado durante el ejercicio.

## Alteraciones en el intercambio de gases

En estadios avanzados de la enfermedad, la obstrucción en la vía aérea periférica, la destrucción del parénquima y las alteraciones vasculares pulmonares reducen la capacidad pulmonar para el intercambio de gases, lo que produce hipoxemia y, en una fase posterior, hipercapnia. El desequilibrio en la relación ventilación/perfusión es el principal mecanismo implicado en la hipoxemia. La hipercapnia crónica generalmente refleja disfunción de la musculatura inspiratoria e hipoventilación alveolar.

## Hipertensión arterial pulmonar y *cor pulmonale*

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) en el paciente con EPOC suele aparecer de forma tardía, generalmente después del desarrollo de hipoxemia grave ( $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$ ) y suele ser leve o moderada. Sin embargo, ésta puede empeorar transitoriamente durante las agudizaciones, el ejercicio e incluso el sueño. Los factores implicados actualmente en el desarrollo de la HAP son la vasoconstricción, el remodelado de las arterias pulmonares (engrosamiento de la íntima de las arterias musculares y muscularización de las arteriolas) y la destrucción del lecho capilar pulmonar producido por el enfisema. En las fases avanzadas de la enfermedad, la hipoxia juega un papel principal en el de-

sarrollo de la HAP, y produce vasoconstricción de las arterias pulmonares y remodelado de las paredes vasculares. Sin embargo, en fases iniciales, cuando el paciente aún no ha desarrollado hipoxemia significativa, también se han descrito lesiones estructurales en los vasos pulmonares asociadas a disfunción endotelial.

La HAP se asocia al desarrollo ulterior de *cor pulmonale*, definido éste como una “hipertrofia del ventrículo derecho debida a enfermedades que afectan a la función y/o estructura pulmonar, excepto cuando estas alteraciones pulmonares sean el resultado de enfermedades primarias del lado izquierdo del corazón, como las cardiopatías congénitas”. Esta definición es patológica con limitado valor clínico, puesto que el diagnóstico en vida es difícil. Una definición modificada propone sustituir el término “hipertrofia” por “alteración en la estructura y función del ventrículo derecho”. Sin embargo, esta definición sigue siendo imprecisa, puesto que incluye un amplio espectro de disfunción ventricular.

## Manifestaciones sistémicas

La inflamación sistémica cada vez se vincula más como factor de riesgo para diferentes enfermedades como la arteriosclerosis, la osteoporosis y el síndrome caquexia-anorexia. Curiosamente, todas estas complicaciones se observan con frecuencia en los pacientes con EPOC estable, de tal forma que cada vez se acepta con mayor evidencia que entre la inflamación sistémica y las manifestaciones extrapulmonares de la EPOC hay una relación directa. El estrés oxidativo también puede tener influencia, especialmente sobre la disfunción muscular.

Los sistemas muscular y esquelético son los sistemas extrapulmonares que con más frecuencia se ven afectados en la EPOC. La pérdida de peso y la caquexia, descritas en la EPOC, hoy se atribuyen a la pérdida de masa libre de grasa y de densidad mineral ósea. Recientemente se ha observado que la afectación de ambos sistemas está interrelacionada, por lo que quizás compartan un mecanismo común. Algunos autores sugieren que este mecanismo quizás sea la inflamación sistémica, puesto que en los pacientes donde se observa la afectación simultánea de los sistemas muscular y esquelético se han detectado aumentos significativos de diversas citocinas proinflamatorias. No obstante, hay otras causas potenciales, entre las que se incluyen la inactividad, el uso de corticosteroides, la afectación nutricional y el tabaquismo.

Estudios de base poblacional sugieren que los pacientes con EPOC tienen de 2 a 3 veces más riesgo de fallecer por mortalidad cardiovascular. De hecho, por cada descenso de un 10% en el FEV<sub>1</sub>, el riesgo de muerte de origen cardiovascular se incrementa un 28%. La causa de este mayor riesgo no está establecida. Recientemente, se ha observado que los pacientes con EPOC que presentan una PCR elevada tienen mayor riesgo de presentar daño miocárdico, de tal forma que, según estos autores, la inflamación sistémica podría ser una nueva diana terapéutica en el manejo de la EPOC.

En conclusión, la fisiopatogenia de la EPOC es enormemente compleja. El desencadenante fundamental de la enfermedad lo constituye la inhalación de sustancias o gases nocivos, especialmente derivados del humo del tabaco. En personas genéticamente susceptibles, el tabaco es capaz de producir una serie de alteraciones anatomopatológicas a lo largo de todo el árbol bronquial, el parénquima y la circulación pulmonar, como consecuencia de los cuales aparecerán las distintas manifestaciones fisiopatológicas de la enfermedad, tanto pulmonares, como sistémicas. Aunque el estrés oxidativo y el desequilibrio proteasa/antiproteasa están implicados en la patogenia de la enfermedad, el principal mecanismo que subyace a estos cambios es la presencia de una respuesta inflamatoria, tanto innata como adaptativa, que se ve claramente amplificada en los pacientes con EPOC.

## **BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA**

- Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. *Eur Respir J.* 2003;22:672-88.
- 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.
- Gan WQ, Man SFP, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systemic review and a metaanalysis. *Thorax.* 2004;59:574-80.
- Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet.* 2004;364:709-21.
- Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliot WM, Buzatu L, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2004;350:2645-53.
- MacNee W. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2005;2:258-66.
- Saetta M, Di Stefano A, Turato G, Facchini FM, Corbino L, Mapp CE, et al. T-lymphocytes in the peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:822-6.

Willemsse BWM, Ten Hacken NHT, Rutgers B, Lesman-Leegte IGAT, Postma DS, Timens W. Effect of 1-year smoking cessation on airway inflammation in COPD and asymptomatic smokers. *Eur Respir J*. 2005;26:835-45.

Wouters EFM. Local and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Thorac Soc*. 2005;2:26-33.

# DIAGNÓSTICO DE LA EPOC

*Sonia Barros Cerviño<sup>a</sup>, Javier Vidal López<sup>a</sup>, Ana Martín Graczyk<sup>a</sup>  
y Juan José Soler Cataluña<sup>b</sup>*

<sup>a</sup>Servicio de Geriátría. Complejo Hospitalario Xeral-Calde. Lugo.

<sup>b</sup>Unidad de Neumología. Servicio de Medicina Interna. Hospital General de Requena. Requena. Valencia.

## INTRODUCCIÓN

Para llegar al diagnóstico de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) hay que demostrar la existencia de la obstrucción crónica y no totalmente reversible al flujo aéreo. Mediante la espirometría se objetivan las alteraciones funcionales respiratorias que permiten diagnosticar y diferenciar distintos estadios de la enfermedad. Una espirometría compatible junto con el antecedente de factores de riesgo llevará al diagnóstico, independientemente de la presencia de síntomas clínicos.

Debe plantearse un diagnóstico de sospecha si en la anamnesis se detectan determinados datos clínicos de alarma, sobre todo si coexisten varios:

- Antecedente de factores de riesgo: tabaquismo, exposición crónica a humo, riesgos ocupacionales, etc. (véase capítulo I).
- Tos crónica: puede ser intermitente o diaria, a lo largo del día pero más intensa por la mañana, rara vez sólo nocturna.
- Expectorcación crónica: puede seguir cualquier patrón.
- Disnea: es progresiva, persistente y empeora con el esfuerzo y con infecciones intercurrentes. Es un síntoma tardío y en cambio es el que lleva a los pacientes a solicitar atención médica con mayor frecuencia. Conlleva una progresiva incapacidad funcional que repercute negativamente en la calidad de vida. Hay varias clasificaciones del grado de disnea, entre ellas la del British Medical Research Council (tabla 1).
- Intolerancia al ejercicio: es la consecuencia más incapacitante que presentan los pacientes con EPOC. Tradicionalmente se ha aceptado que es proporcional a las alteraciones de la función pulmonar y al compromiso

**TABLA 1. Escala de valoración del grado de disnea del British Medical Research Council (BMRC).**

<b>Grado 0</b>	Ausencia de disnea excepto al realizar un ejercicio intenso
<b>Grado 1</b>	Disnea al andar deprisa o al subir una cuesta poco pronunciada
<b>Grado 2</b>	Incapacidad de mantener el paso de otras personas de la misma edad, caminando en llano debido a la dificultad respiratoria, o tener que parar a descansar al andar en llano al propio paso
<b>Grado 3</b>	Tener que parar a descansar al andar unos 100 m o a los pocos minutos de andar en llano
<b>Grado 4</b>	La disnea impide al paciente salir de casa o aparece con actividades como vestirse o desvestirse

ventilatorio. Sin embargo, la debilidad de los miembros inferiores, y no la disnea, es el síntoma más común al final del ejercicio. Esta debilidad muscular se debe a alteraciones tanto en la fuerza como en la resistencia de los músculos esqueléticos periféricos, que se asocian a una pérdida de masa muscular y a cambios celulares, moleculares y metabólicos. Tanto el desuso, como un posible efecto sistémico se han implicado en la génesis de esta debilidad muscular.

En estadios iniciales, los síntomas pueden estar ausentes o ser mínimos por lo que se deben detectar los factores de riesgo. A medida que avanza el proceso suele aparecer la clínica típica.

El término EPOC engloba la bronquitis crónica y el enfisema pulmonar, 2 procesos diferentes que en la mayoría de los casos se presentan combinados.

- *Bronquitis crónica.* Se define por criterios clínicos: tos y expectoración durante más de 3 meses al año y durante más de 2 años consecutivos, siempre que se hayan descartado otras causas. Puede presentarse sin limitación al flujo aéreo, pero en este caso no se puede hablar de EPOC.
- *Enfisema.* Se define por criterios anatomopatológicos, por lo que su diagnóstico es más difícil, y se basa en signos indirectos de las pruebas radiológicas o en biopsias.

Es igualmente importante diferenciar la enfermedad como proceso crónico y progresivo de los episodios de agudización.

## ANAMNESIS

Por todo lo anterior, será fundamental realizar una historia clínica detallada, sobre todo en el paciente geriátrico, en el que la comorbilidad es habitual, lo que dificulta el proceso diagnóstico. La anamnesis debe incluir un exhaustivo interrogatorio por aparatos: aparte de los datos clínicos ya referidos, habrá que preguntar por alergias a agentes externos, antecedentes familiares y personales de asma, EPOC y otras enfermedades, sobre todo cardiorrespiratorias. Siempre se debe investigar si hay síntomas de insuficiencia cardíaca, que se asocia con frecuencia a EPOC y por otra parte puede llevar a errores diagnósticos, como en casos de “asma cardíaco”. También es importante detectar si hay una pérdida de peso significativa sin clara causa (más del 5% del peso corporal en un mes o más del 10% en 6 meses), que aunque es inespecífico es con frecuencia en el anciano el primer signo de enfermedad asociado a un deterioro funcional (síndrome “*failure to thrive*”).

## EXPLORACIÓN FÍSICA

La exploración física tiene una mala sensibilidad y una reproducibilidad variable en la EPOC, por lo que es de poca utilidad diagnóstica en esta enfermedad.

En la enfermedad leve puede ser normal o con mínimos hallazgos exploratorios, como la presencia de sibilancias aisladas en la espiración forzada, con un tiempo de espiración forzada mayor de 6 s. Por ello, es necesario confirmarlo con datos objetivos por espirometría. A medida que la enfermedad progresa, algunos signos se hacen visibles, puede haber intensas sibilancias y ruidos inspiratorios, especialmente en las bases. Los signos de hiperinsuflación se hacen más evidentes: incremento del diámetro anteroposterior del tórax, retracción inspiratoria de los bordes inferiores de las costillas, disminución de la matidez cardíaca y ruidos cardiorrespiratorios alejados. El registro de la frecuencia respiratoria es un dato objetivo en el seguimiento clínico.

Con el tiempo, hay repercusión hemodinámica sobre el corazón, el llamado *cor pulmonale*, que evidencia insuficiencia ventricular derecha con la apari-

ción de edemas periféricos y hepatomegalia por estasis. Con el desarrollo de hipertensión pulmonar puede reforzarse el componente pulmonar del segundo tono cardíaco, junto con un frémito ventricular derecho y un soplo de regurgitación tricúspide. Si las presiones de las cavidades cardíacas derechas son suficientemente altas las venas del cuello, que drenan en la vena cava superior, se ingurgitan en lugar de colapsarse con la inspiración. La cianosis es una manifestación poco fiable de hipoxemia grave, y se puede observar cuando se combina hipoxemia grave con eritrocitosis.

Pese a que los signos cardiorrespiratorios son los principales a tener en cuenta, no debe olvidarse la realización de una exploración sistémica ordenada y completa, más en el paciente geriátrico, en el que es habitual la comorbilidad, siendo el proceso diagnóstico más complejo. Así, por ejemplo, un dato imprescindible es el índice de masa corporal (IMC), que es peso (Kg)/talla<sup>2</sup> (m<sup>2</sup>), y que es necesario en la valoración espirométrica. La pérdida de masa muscular conlleva una reducción de la capacidad ventilatoria por debilidad de los músculos respiratorios cerrando un círculo vicioso de debilidad-insuficiencia respiratoria.

## Pruebas de función respiratoria

Dada la imprecisión de los hallazgos clínicos, la valoración objetiva de la presencia, gravedad y reversibilidad de la obstrucción al flujo aéreo será esencial para el diagnóstico de la EPOC, para lo cual se emplean pruebas de función respiratoria.

### *Espirometría*

La confirmación diagnóstica se realiza siempre con la espirometría, por ser la prueba más objetiva, estandarizada y reproducible. Por tanto, no se puede etiquetar de “EPOC” a un paciente sólo por datos clínicos, sin haber realizado antes esta prueba para demostrar que presenta el patrón obstructivo, que debe ser no reversible o sólo parcialmente reversible por definición.

Debe realizarse una espirometría en los estadios más precoces de la enfermedad, en cuanto hay sospecha por factores de riesgo o síntomas incipientes, sin esperar a que aparezca disnea, para valorar si realmente hay obstrucción al flujo aéreo. También permite valorar la gravedad y el pronóstico, así como el riesgo quirúrgico. Favorece el manejo del paciente con EPOC, y refleja la

tolerancia al ejercicio y, con sus limitaciones, la respuesta al tratamiento. En cambio es poco útil para evaluar la calidad de vida por su mala correlación con el grado de disnea que presenta el paciente.

La espirometría forzada mide el flujo espiratorio, partiendo de una inspiración máxima (posición de capacidad pulmonar total [TLC]) y hasta una posición de espiración máxima (posición de volumen residual [RV]). Al volumen máximo de aire exhalado durante el primer segundo de una espiración forzada se le conoce como VEMS, aunque comúnmente se utiliza su expresión en inglés  $FEV_1$  (*forced expiratory volume in the first second*). La capacidad vital forzada (FVC) corresponde al volumen completo de aire espirado desde la posición de TLC hasta la de RV. El cociente entre  $FEV_1/FVC$  permite detectar una posible limitación al flujo aéreo. Un cociente  $FEV_1/FVC < 70\%$  tras un prueba de broncodilatación, que se verá más adelante, confirma la presencia de limitación del flujo aéreo que no es completamente reversible.

Según la medida de  $FEV_1$  se clasifica el estado de gravedad de la EPOC, que en cualquier caso varía según las cifras establecidas en las diferentes guías o normativas. Entre las más utilizadas, la Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) ha propuesto una clasificación de la gravedad de la enfermedad en 4 estadios en función de los síntomas, los valores de la espirometría posbroncodilatación y la presencia de complicaciones, como la insuficiencia respiratoria y cardíaca derecha (tabla 2).

Aunque el  $FEV_1$  resulta un parámetro central en el diagnóstico y en la clasificación de gravedad de la EPOC, debe tenerse en cuenta que guarda una pobre correlación con la presencia de síntomas y con la capacidad de ejercicio. Además, el cambio obtenido en el  $FEV_1$  después del tratamiento broncodilatador tiene poco valor predictivo individual para la mejoría de la disnea o el incremento de la tolerancia al ejercicio en pacientes con EPOC grave.

Por otra parte, el paciente anciano presenta con frecuencia dificultades añadidas para la correcta realización de la prueba: el deterioro cognitivo, la hipoacusia o estados de debilidad general y malnutrición pueden conducir a unos resultados no valorables por falta de colaboración.

Por eso, para evaluar el grado de severidad de la EPOC, también es importante tener en cuenta el grado de disnea, la capacidad física para el ejercicio, el IMC, la presión arterial parcial de oxígeno y la presencia de *cor pulmonale*.

**TABLA 2. Clasificación de gravedad de la EPOC de la iniciativa GOLD y de la ATS-ERS.**

Estadio	Características
0: en riesgo	Espirometría normal. Síntomas crónicos (tos, aumento de la producción de esputo)
I: EPOC leve	$FEV_1/FVC < 70\%$ ; $FEV_1 \geq 80\%$ , con o sin síntomas crónicos
II: EPOC moderada	$FEV_1/FVC < 70\%$ ; $50\% \leq FEV_1 < 80\%$ , con o sin síntomas crónicos
III: EPOC grave	$FEV_1/FVC < 70\%$ ; $30\% \leq FEV_1 < 50\%$ , con o sin síntomas crónicos
IV: EPOC muy grave	$FEV_1/FVC < 70\%$ ; $FEV_1 < 30\%$ ref o $FEV_1 < 50\%$ con insuficiencia respiratoria crónica o IC derecha

*FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio máximo en el primer segundo; FVC: capacidad vital forzada; IC: insuficiencia cardíaca; % en relación con valores de referencia. Insuficiencia respiratoria crónica: presión parcial de oxígeno arterial (PaO<sub>2</sub>) < 60 mmHg con o sin presión parcial de CO<sub>2</sub> arterial (PaCO<sub>2</sub>) > 50 mmHg, respirando aire ambiente y al nivel del mar.*

La capacidad inspiratoria y otros parámetros inspiratorios proporcionan medidas indirectas de la hiperinsuflación pulmonar en reposo y de la extensión de la consiguiente restricción mecánica. De hecho, la capacidad inspiratoria en reposo, no la capacidad vital, representa los verdaderos límites operativos para el incremento del volumen corriente durante el ejercicio. Por todo esto, en la valoración de los pacientes con EPOC, la capacidad inspiratoria parece un parámetro más útil que el FEV<sub>1</sub> en la monitorización de cualquier intervención realizada en este grupo de pacientes.

### *Prueba broncodilatadora*

Es una prueba complementaria para llegar al diagnóstico y establecer la mejor función pulmonar que el paciente puede alcanzar, realizar una estimación del pronóstico y orientar las decisiones terapéuticas. El grado de respuesta no se relaciona con el sexo, el grado de atopia, el tabaquismo activo o la toma previa de esteroides inhalados. También es de utilidad para diferenciar la EPOC del asma bronquial, en el asma, la variación del FEV<sub>1</sub> es > 400 ml.

Se realiza siempre con el paciente estable y previa suspensión de los broncodilatadores –los de acción corta durante un mínimo de 6 h, los de acción larga durante 12 h y la teofilina o el tiotropio durante 24 h antes de la prueba–. Se valoran los cambios en la espirometría tras la inhalación de un broncodilatador como salbutamol a dosis de 400 µg. Se considera que hay reversibilidad significativa si el incremento en el FEV<sub>1</sub> o la FVC es > 12% y a 200 ml, respectivamente, respecto al valor basal. La prueba de broncodilatación, con espirometría basal y tras medicación, es poco específica y variable en el tiempo, y puede tener que repetirse en más de una ocasión ya que una respuesta negativa con un broncodilatador puede ser positiva con otro distinto. En cualquier caso, siempre es necesaria la espirometría posbroncodilatadora para clasificar a los pacientes (según el FEV<sub>1</sub> posbroncodilatador).

### *Volúmenes pulmonares*

La medición de los volúmenes pulmonares permite valorar un componente restrictivo en pacientes con disminución de la FVC y valorar el grado de hiperinsuflación y de atrapamiento aéreo. Se puede realizar por pletismografía, pero también con técnicas de lavado de nitrógeno y empleo de helio. La capacidad funcional residual (FRC), el RV, la relación VR/TLC están generalmente aumentados en los pacientes con EPOC. Ocasionalmente, se encuentran pacientes con enfermedad avanzada cuya capacidad vital determinada por espirometría está disminuida como consecuencia de incremento en el volumen residual por atrapamiento de aire. Se recomienda la determinación de volúmenes pulmonares cuando hay obstrucción severa que produce disminución de la FVC medida en la espirometría.

### *Gasometría arterial basal*

No es necesaria en la enfermedad leve, aunque sí debe hacerse si la disnea es moderada o severa o si se plantea oxigenoterapia domiciliaria, también si hay poliglobulia. Se indica en todos los pacientes con un FEV<sub>1</sub> < 40% del valor de referencia, con signos clínicos de insuficiencia respiratoria o cardíaca derecha.

Tanto la hipoxemia como la hipercapnia se consideran factores de riesgo de mortalidad y su tratamiento implica una mejoría en este sentido. La oximetría del pulso arterial digital para estimar la saturación arterial de oxígeno es menos fiable, ya que se altera cuando hay hipoperfusión periférica, hiperbilirrubinemia y hemoglobinas anormales, como la hemoglobina fetal, metahemoglobina y carboxihemoglobina.

### *Oximetría nocturna*

Se utiliza para detectar la presencia de desaturaciones cuando hay hipertensión pulmonar, *cor pulmonale* o poliglobulia, en presencia de una gasometría arterial diurna normal y/o desproporcionada al grado de obstrucción al flujo aéreo.

### *Difusión pulmonar*

La capacidad pulmonar de difusión del monóxido de carbono se corresponde de forma inversa al grado y extensión del enfisema. La mayoría de los pacientes con EPOC sintomático tienen disminuida la difusión pulmonar (DLCO), pero es inespecífica y puede pasar por alto la enfermedad leve. En cambio en el asma es normal. Se plantea su realización cuando la clínica es desproporcionada al compromiso respiratorio objetivado por espirometría.

### *Prueba de marcha de 6 minutos*

Es útil en los pacientes con EPOC y sospecha de desaturación al ejercicio, y permite ayudar en la prescripción de oxígeno con equipos portátiles y conocer la tolerancia al ejercicio del paciente. Además, la distancia recorrida tiene carácter predictivo, de tal forma que recientemente se ha incluido esta prueba de esfuerzo (E) junto al IMC (B), la obstrucción (O) y la disnea (D), en un índice multicomponente que predice mortalidad, el BODE index.

### *Ergometría respiratoria*

Es una prueba de utilidad en los programas de rehabilitación, en la valoración del riesgo quirúrgico y en el estudio de la disnea.

### *Otras pruebas complementarias*

Además de la espirometría en el diagnóstico de EPOC, es útil la realización de otras pruebas complementarias que hay que valorar de forma individualizada (tabla 3).

### *Radiografía de tórax posteroanterior y lateral*

Casi siempre constituye el procedimiento diagnóstico inicial para examinar a los enfermos con síntomas respiratorios, está indicada en los siguientes casos:

**TABLA 3. Pruebas diagnósticas y sus indicaciones en EPOC.**

Rutina	Espirometría, test broncodilatador, radiografía de tórax PA y lateral, ECG, hemograma
EPOC moderada a severa	Gasometría arterial
Disnea desproporcionada (sospecha de SAHOS, asma, insuficiencia cardíaca...)	Oximetría nocturna/polisomnografía, DLCO, ecocardiograma
Persistencia de esputo purulento, enfisema en jóvenes o no fumadores, valoración enfisema bulloso	Cultivo de esputo, valores de alfa-1-antitripsina, TC/TCAR

DLCO: difusión pulmonar; ECG: electrocardiograma; PA: posteroanterior; SAHOS: síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño; TC: tomografía computarizada; TCAR: TC de alta resolución.

- Valoración inicial de los pacientes para realizar diagnóstico diferencial y como punto de partida para comparaciones posteriores. Puede ser completamente normal en la enfermedad leve, pero a medida que progresa la EPOC pueden aparecer alteraciones compatibles con enfisema, hiperinsuflación, hipertensión pulmonar o aumento de cavidades derechas.
- En los casos de agudización en los que se sospechen complicaciones (neumotórax, neumonía, atelectasia, etc.).
- Ante la aparición de nuevos síntomas (cambios en el patrón de tos, expectoración hemoptoica, pérdida de peso...), dada la mayor incidencia de cáncer broncopulmonar en estos pacientes.

### *Electrocardiograma*

Nos informará del grado de repercusión sobre cavidades derechas del corazón. Son signos de hipertensión pulmonar la "P pulmonale", la desviación a la derecha del eje eléctrico, los complejos R/S > 1 de V1 a V3 y el patrón de bloqueo de rama derecha que indican hipertrofia de ventrículo derecho. Está indicado en:

- Valoración inicial de los pacientes con enfermedad moderada o grave, para descartar la presencia de arritmias y la presencia de hipertrofia ventricular derecha
- Exacerbaciones en las que se sospeche presencia de cardiopatías.

### *Análisis de sangre*

El hemograma sirve para determinar la presencia de poliglobulia que reflejará el estado avanzado de la enfermedad o de anemia por otras patologías concomitantes. En las exacerbaciones infecciosas se valora la presencia de leucopenia, leucocitosis o neutrofilia.

La bioquímica general con iones es necesaria para valorar la función renal y controlar el equilibrio hidroelectrolítico, en especial en pacientes tratados con diuréticos.

Otras pruebas se realizarán en función del diagnóstico diferencial planteado por los datos clínicos:

- *Polisomnografía*. Se realiza cuando se sospecha un síndrome de apnea obstructiva del sueño que, por otra parte, puede asociarse a EPOC.
- *Alfa-1 antitripsina*. Su realización se indica especialmente en menores de 40 años, en EPOC no fumadores, con bronquiectasias, cirrosis sin otros factores de riesgo evidente, enfisema prematuro o enfisema basal y en personas con antecedentes familiares de dicho déficit. No obstante, en la actualidad la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda su determinación al menos una vez en la vida en todo paciente con EPOC.
- *Ecocardiograma*. Para valorar la hipertensión pulmonar y cuando se sospecha patología asociada de cavidades izquierdas.
- *Tomografía computarizada (TC) y TC de alta resolución (TCAR)*. Permiten realizar un diagnóstico más precoz en caso de enfisema ya que la TCAR tiene la sensibilidad suficiente para diagnosticarlo en personas con radiografía normal pero disminución de la DLCO. Sin embargo, no es una exploración que deba llevarse a cabo de forma rutinaria, sino sólo cuando se plantean dudas diagnósticas por síntomas despro-

porcionados a las alteraciones espirométricas, sospecha de bronquiectasias o enfermedades pulmonares intersticiales o para una valoración preoperatoria en pacientes con enfisema subsidiarios de cirugía.

- *Cultivos de esputo.* En las exacerbaciones, la tinción de Gram es muy útil por su rapidez para orientar el tratamiento.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- *Asma bronquial.* El principal diagnóstico diferencial de la EPOC es el asma porque, a pesar de sus similitudes, el pronóstico y el enfoque terapéutico son muy diferentes (tabla 4).

La historia clínica es fundamental para establecer el diagnóstico diferencial. Se debe pensar en asma si los síntomas aparecen antes de los 45 años, más si hay antecedentes familiares, historia de alergias, rinitis o atopía. La tos y la disnea son variables a lo largo de un mismo día y de unos días a otros, más a primeras horas del día o por la noche. En casos de tos crónica, ésta suele ser nocturna. La limitación al flujo aéreo es por definición reversible: un FEV<sub>1</sub> o un cociente FEV<sub>1</sub>/FVC que vuelva a los valores de referencia con tratamiento farmacológico o aumente más de 400 ml tras la prueba broncodilatadora decanta hacia el asma.

**TABLA 4. Diagnóstico diferencial de EPOC y asma bronquial.**

Comienzo en la infancia o juventud	-	++
Iniciación relativamente rápida	-	++
Tabaquismo actual/pasado	+++	++
Atopía	+	++
Disnea sibilante recurrente	+	++
Respuesta significativa a broncodilatadores	+	++/+++
Eosinofilia/aumento de la IgE total	+	++
Hiperreactividad bronquial	+	+++
Reversibilidad rápida o completa	-	++
Disminución de la DLCO	++	-
Destrucción del parénquima pulmonar (TC/TCAR)	++	-

DLCO: difusión pulmonar; TC: tomografía computarizada; TCAR: TC de alta resolución.  
- casi nunca; + ocasional; ++ frecuente; +++ casi siempre.

En algunos pacientes con asma crónica no es posible establecer una distinción clara de la EPOC por medio de las técnicas de imagen y las pruebas funcionales actualmente disponibles. El tratamiento en estos casos es similar al del asma.

Otras patologías a tener en cuenta en el diagnóstico diferencial son generalmente más fáciles de distinguir de la EPOC.

- *Insuficiencia cardíaca congestiva*. Los signos clínicos suelen ser evidentes, con crepitantes finos en las bases pulmonares, elevación de la presión venosa central, hepatomegalia y/o edemas periféricos. En casos de duda, como en el “asma cardíaco”, la radiografía de tórax muestra cardiomegalia, redistribución vascular, edema alveolar y derrame pleural. Las pruebas de función respiratoria indican un patrón restrictivo sin limitación al flujo aéreo.
- *Bronquiectasias*. Producen de forma abundante una expectoración purulenta, variable según la postura corporal y en relación con infecciones bacterianas de repetición. A la auscultación son audibles crepitantes gruesos y el paciente puede tener acropaquias. La radiografía de tórax y la TC objetivan dilataciones bronquiales y engrosamiento de la pared bronquial.
- *Bronquiolitis obliterante*. Comienza en la edad juvenil y no se asocia a tabaquismo. Puede haber una historia de artritis reumatoide o exposición a humos. La TC en espiración detecta áreas hipodensas sugestivas.
- *Panbronquiolitis difusa*. Afecta principalmente a varones no fumadores. La mayoría tienen sinusitis crónica. En la radiografía de tórax y en la TCAR se observan opacidades nodulares difusas, pequeñas, centrolobulares e hiperinsuflación.
- *Cáncer de pulmón*. Algunos casos cursan con obstrucción bronquial localizada, que ocasiona expectoración persistente o infecciones respiratorias de repetición. La hemoptisis o un síndrome constitucional pueden poner en alerta sobre esta posibilidad.

En resumen, ante un enfermo con factores de riesgo y síntomas compatibles con EPOC, antes de llegar al diagnóstico definitivo es necesario realizar una valoración clínica exhaustiva, pruebas de función respiratoria y un amplio diagnóstico diferencial.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Barberà JA, Peces-Barba G, Agustí AGN, Izquierdo JL, Monsó F, Montemayor T, et al. Guía clínica para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Arch Bronconeumol. 2001;37:297-326.
- BTS guidelines for the management and prevention of COPD. Thorax. 1997;52:1s-28s.
- Casanova Macario C, García-Talavera Martín I, De Torres Tajés JP. La disnea en la EPOC. Arch Bronconeumol. 2005;41:24-32.
- Celli BR, Cote CG, Marín JM, Casanova C, Moisés de Oca M, Méndez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea and exercise capacity index in COPD. N Engl J Med. 2004;350:1005-12.
- Celli BR, McNee W, Miembros del Comité. Estándares para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con EPOC: resumen del *position paper* elaborado por el grupo de trabajo ATS/ERS. Grupos de trabajo de la European Respiratory Society y de la American Thoracic Society. Eur Resp J (ed. española). 2004;5:260-78.
- Cooper CB, Geffen D. Assessment of pulmonary function in COPD. Semin Respir Crit Care Med. 2005;26:246-56.
- COPD: management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. Clinical Guideline. 2004;12. disponible en: <http://www.nice.org.uk/CG012NICEguideline>
- García Río F. Importancia del atrapamiento aéreo en la EPOC. Arch Bronconeumol. 2005;41:1-8.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: Estrategia global para el diagnóstico, tratamiento y prevención de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica: reunión de trabajo NHLBI/WHO. Disponible en: <http://www.copdgold.com>
- Marín Trigo JM, Sánchez Barón A. Valoración funcional del paciente con EPOC. Arch Bronconeumol. 2005;41:18-23.
- Perpiñá Tordera M, Lloris Bayo A. Repercusión de la EPOC sobre el estado de salud. Arch Bronconeumol. 2005;41:33-8.
- Programa Integral de Control de la EPOC. PRICE. Disponible en: <http://www.viasalus.com>
- Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Conclusiones y recomendaciones finales para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Conferencia de Consenso. Arch Bronconeumol. 2003;39 Supl 3.
- Standars for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. Eur Respir J. 2004;23:932-46.
- Weiss ST, DeMeo DL, Postma DS. COPD: problems in diagnosis and measurement. Eur Respir J Suppl. 2003;41:4s-12s.

# TRATAMIENTOS NO FARMACOLÓGICOS DE LA EPOC ESTABLE

*Myriam Calle Rubio<sup>a</sup> y Esther Martínez Almazán<sup>b</sup>*

<sup>a</sup>Servicio de Neumología. Hospital Clínico San Carlos. Universidad Complutense. Madrid.

<sup>b</sup>Unidad Docente de Geriátria. Hospital de la Santa Creu. Jesús-Tortosa. Tarragona.

## OXIGENOTERAPIA CRÓNICA DOMICILIARIA

El origen de la oxigenoterapia crónica domiciliaria (OCD) se puede establecer a finales de los años sesenta del pasado siglo, cuando se inicia, de una forma sistemática, el uso extrahospitalario del oxígeno para tratar a enfermos con obstrucción crónica al flujo aéreo (OCFA) en fase de insuficiencia respiratoria crónica. Dos estudios multicéntricos realizados en 1979, el Nocturnal Oxygen Therapy Trial (NOTT), llevado a cabo en Estados Unidos, y el British Medical Research Council (MCR), desarrollado en Reino Unido, demuestran que administrar oxígeno durante el mayor número de horas posible a lo largo del día alarga la vida de los pacientes con OCFA e insuficiencia respiratoria crónica. Posteriormente, otros estudios han demostrado que la OCD evita el deterioro del *cor pulmonale* crónico y disminuye la masa globular eritrocitaria. El paciente anciano es, además, especialmente vulnerable a las alteraciones que la hipoxia produce sobre las funciones cognitivas. La hipoxia provoca una disminución de la vigilia, alteraciones psicomotoras, una disminución de la discriminación auditiva y alteraciones de la memoria; situaciones, todas ellas que pueden conducir a estados de ansiedad y depresión, y que son mejorables con la OCD.

Actualmente, se puede afirmar que la administración de oxígeno (más de 15 h al día) a largo plazo, en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica, ha demostrado que aumenta la supervivencia y tiene un impacto beneficioso sobre la presión arterial pulmonar, la policitemia, la capacidad de ejercicio, el funcionamiento pulmonar y la actividad intelectual.

Los objetivos de la OCD son aumentar la presión parcial de oxígeno ( $\text{PaO}_2$ ) en situación basal hasta un mínimo de 60 mmHg al nivel del mar y/o la saturación de oxígeno ( $\text{SatO}_2$ ) hasta un mínimo del 90%, lo cual permite preservar la función vital de los diversos órganos asegurando una aportación adecuada de oxígeno.

Las indicaciones absolutas de OCD son muy claras (tabla 1), pero se deben considerar otras indicaciones relativas, como las desaturaciones nocturnas o durante el ejercicio, que son más discutidas y sobre las que no hay un consenso total, por lo que en estos casos hay que individualizar y comprobar la efectividad de éstas.

Las fuentes de oxígeno están disponibles de diversos modos:

- Bombonas de oxígeno gaseoso: son botellas o cilindros de acero ampliamente utilizados, y por ello bien conocidos. Son silenciosos y permiten administrar oxígeno al 100% (puro), independientemente del flujo requerido. Sus inconvenientes son que precisan de un recambio frecuente (cada 2 o 3 días), son pesadas, lo que dificulta su desplazamiento dentro del domicilio. Por todo ello, se desaconseja su prescripción sistemática a domicilio, salvo en casos específicos.
- Concentradores o extractores de oxígeno: proporcionan un gas con una concentración de oxígeno > 90% administrado a un flujo de 2 l/min. Requieren un mantenimiento mínimo y permite una mayor movilidad en el propio domicilio del paciente, al ser de un tamaño menor y más ma-

**TABLA 1. Recomendaciones de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica acerca de la oxigenoterapia domiciliaria crónica.**

**Premisas**

- Tratamiento médico correcto
- Abandono hábito tabáquico
- Situación clínica estable
- Colaboración del paciente

**Indicaciones absolutas**

- PaO<sub>2</sub> < 55 mmHg a nivel del mar
- PaO<sub>2</sub> entre 55 y 60 mmHg con evidencia de repercusión orgánica
  - Hipertensión pulmonar
  - *Cor pulmonale* crónico
  - Insuficiencia cardíaca congestiva
  - Arritmias
  - Hematócrito > 55%
  - Repercusión del intelecto

nejables. Sus inconvenientes son el ruido del compresor (alrededor de 45 dB) y el consumo de electricidad.

- Oxígeno líquido: tiene la ventaja de que a temperaturas muy bajas ocupa menor volumen. Este hecho permite que en un pequeño recipiente portátil (mochila), de aproximadamente 3,5 kg, y que puede almacenar 1,3 l de oxígeno, ofreciendo al paciente una autonomía de 7-8 h. Esta mochila debe recargarse a diario en un recipiente mayor (nodriza) que el paciente tiene en su domicilio.

## REHABILITACIÓN RESPIRATORIA

Los principales objetivos de la rehabilitación respiratoria (RR) son reducir los síntomas (disminución en la percepción de la disnea y un incremento en la capacidad de esfuerzo), y con ello mejorar la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) y aumentar la participación en las actividades físicas diarias. También parece tener efecto beneficioso sobre el número de agudizaciones y hospitalizaciones, así como en la supervivencia.

Los pacientes con EPOC en todos los estadios de la enfermedad se benefician de los programas de entrenamiento físico, y mejoran tanto la tolerancia al esfuerzo como la sensación de disnea y fatiga muscular, lo que conlleva una mejoría en la CVRS. Por ello, se puede afirmar que la RR es una de las herramientas terapéuticas más eficaces para los pacientes con EPOC, pero la escasa disponibilidad de equipos multidisciplinares limita en la actualidad su utilización.

Es esencial realizar una adecuada selección de pacientes subsidiarios de una RR. La RR está indicada en todo paciente con enfermedad respiratoria crónica y síntomas, fundamentalmente disnea. El grado de disnea no es un factor limitante para poder obtener beneficios de la RR. Un criterio de selección importante es el grado de motivación. Además, los pacientes con EPOC que tienen ansiedad y depresión mejoran su estado anímico con la RR.

Ni la edad ni la presencia de otras enfermedades, además de la EPOC, son criterios de exclusión para la RR, siempre que estén debidamente tratadas y se adapte el programa a las posibilidades físicas del paciente.

Finalmente, la capacidad funcional del paciente no debe ser, tampoco, un determinante para considerar a un paciente como candidato a un programa

de RR. Así, los pacientes con menor capacidad en la prueba de caminar de 6 min son los que mejoran más tras un programa de ejercicio.

Los programas de RR varían tanto en su complejidad como en su contenido. Un programa completo de RR debe estar constituido por múltiples componentes.

- Educación del paciente, que tiene por objetivo dar unos conocimientos acerca de la enfermedad, de los hábitos de vida saludables y del tratamiento, lo que facilita una mayor colaboración del paciente y de su entorno.
- Fisioterapia respiratoria, que permite un aprendizaje de las técnicas de reeducación respiratoria y refuerza los beneficios que se consiguen con el entrenamiento muscular.
- Soporte psicosocial, para que el paciente adquiera la máxima independencia y autoestima, y consiga una buena colaboración de su entorno.
- Entrenamiento muscular, que es el determinante del éxito de los programas de RR, dado que la fatiga muscular periférica tiene un papel muy importante en la limitación al esfuerzo de los pacientes con EPOC. Además, los pacientes con EPOC presentan atrofia muscular, debido a varios factores como son la inmovilización, la desnutrición, la hipoxemia, los corticoides, etc.

Múltiples trabajos han demostrado que el entrenamiento de las extremidades inferiores consigue mejorar la disnea, la capacidad de esfuerzo y la CVRS, con un alto impacto sobre el beneficio de la RR. El entrenamiento de las extremidades superiores también es importante, ya que son grupos musculares de uso habitual en las actividades más simples de la vida cotidiana. Por el contrario, el entrenamiento específico de los músculos respiratorios tiene un papel controvertido.

Varios estudios publicados sobre los efectos de la RR bajo la perspectiva de la medicina basada en la evidencia, clasifican los diferentes componentes y los beneficios de la RR en grados de evidencia (tabla 2).

La frecuencia y duración de un programa de RR, aunque son variables, se aconseja que incluyan de 3 a 5 sesiones semanales, con una duración varia-

**TABLA 2. Grados de evidencia de la eficacia de la rehabilitación respiratoria.**

Componente	Grado de evidencia
Entrenamiento de piernas	A
Entrenamiento de brazos	B
Entrenamiento de los músculos respiratorios	B
Educación, fisioterapia y soporte psicosocial	C
Beneficio	Grado de evidencia
Disnea	A
Calidad de vida relacionada con la salud	B
Recursos económicos	B
Supervivencia	C

*Grado A: evidencia alta; grado B: evidencia moderada; grado C: evidencia débil.*

ble entre 1 y 3 h cada sesión, y por un período entre 2 y 6 meses. La duración mínima de un programa de rehabilitación efectivo es de 2 meses; cuanto más se prolongue, mayores serán los resultados obtenidos. El hecho de que los beneficios alcanzados con los programas se pierdan de forma progresiva y constante, una vez que el paciente finaliza el tratamiento y pierde contacto con el equipo rehabilitador, hace que sea importante facilitar y motivar que el paciente pueda continuar el tratamiento en su domicilio mediante un contacto continuo y abierto con el equipo.

## TRATAMIENTO DE LAS ALTERACIONES NUTRICIONALES

El trastorno nutricional más frecuente en los pacientes con EPOC es la pérdida progresiva de peso, con una pérdida del 30% de su peso ideal, lo que se observa en alrededor del 40% de los sujetos con EPOC, y que afecta sobre todo a los que presentan enfisema y a los de edad avanzada. La desnutrición se caracteriza fundamentalmente por una pérdida de masa magra, que puede llegar a ser del 20%. Este hecho se relaciona directamente con una alteración de los músculos respiratorios y se acompaña, asimismo, de una disminución de la capacidad para realizar ejercicio. Además, la pérdida de peso constituye un factor de mal pronóstico independientemente de la función pulmonar.

La valoración nutricional es parte esencial de toda valoración geriátrica integral. Y dado que los pacientes ancianos con EPOC tienen mayor riesgo de desnutrición, es obligado realizar siempre un cribado nutricional sistemático para detectar y prevenir la desnutrición y corregir las alteraciones nutricionales mediante un soporte nutricional adecuado.

El cuidado a la hora de pautar un soporte nutricional es evitar el exceso de calorías no proteicas. Se admite que los pacientes con EPOC precisan los requerimientos proteicos similares a los de la población general, y por lo tanto, nuestro objetivo debe ser conseguir un aporte entre 1,3 y 1,5 g de proteínas/kg/día. Por el contrario, el uso sistemático de fórmulas con un porcentaje elevado de grasas y disminuido de hidratos de carbono, no está indicado en la EPOC, como se sugería en el pasado. Estudios recientes han demostrado cómo las dietas pobres en grasas y ricas en hidratos de carbono mejoran la función pulmonar posprandial y la sensación de disnea. Se recomienda la ingesta de ácidos grasos omega 3, que modulan la producción de mediadores inflamatorios y el mecanismo de broncoconstricción. Por último, se debe conseguir un adecuado aporte hídrico para favorecer la eliminación de secreciones.

## **VENTILACIÓN MECÁNICA NO INVASIVA**

Los pacientes con EPOC desarrollan, en los estadios más evolucionados, una situación de insuficiencia respiratoria crónica para la que habitualmente se prescribe OCD. Sin embargo, con la utilización de OCD aparece con frecuencia hipercapnia significativa, sobre todo nocturna, hecho que podría justificar el empleo de la ventilación mecánica no invasiva (VMNI).

La VMNI es una técnica de soporte ventilatorio que no requiere la intubación endotraqueal. En los últimos años, son numerosos los estudios que posicionan la VMNI como una estrategia terapéutica de elección en la fase de agudización de la EPOC. Sin embargo, la utilidad de la VMNI en la fase estable de la EPOC todavía es muy controvertida.

Los enfermos con EPOC en fase estable presentan con frecuencia alteraciones respiratorias nocturnas que incluyen, no sólo posibles episodios de apneas e hipopneas durante el sueño, sino también fenómenos de hipoventilación y un agravamiento de las desaturaciones de oxígeno. Además, estos pacientes tienen una mala calidad de sueño, con menos sueño REM y disminución del tiempo total de sueño.

Los mecanismos teóricos por los que la VMNI podría ser eficaz en el tratamiento de la EPOC, son el control de las alteraciones respiratorias que ocurren durante el sueño y la mejora de la calidad de éste mediante el reposo de los músculos respiratorios y la mejoría del intercambio gaseoso nocturno. Por otro lado, también consigue el control de la hipoventilación nocturna, lo que permitiría la recuperación de la sensibilidad de los quimiorreceptores centrales al  $\text{CO}_2$ . Todos estos efectos que tienen lugar durante el sueño del paciente van a tener un impacto favorable en la función diurna y en la calidad de vida.

Sin embargo, los resultados de los estudios que han valorado la eficacia de la VMNI en la EPOC estable concluyen que el soporte ventilatorio no mejora el intercambio de gases, la función pulmonar o la eficiencia del sueño; sólo en algunos pacientes se observa una tendencia a la mejoría del test de la marcha de 6 min.

Aunque no hay ninguna evidencia que avale el uso de la VMNI en el tratamiento convencional de pacientes con EPOC estable, los datos disponibles en la actualidad apuntan hacia su posible utilidad en algunos subgrupos de pacientes, aunque son necesarios estudios mejor diseñados y con una muestra más amplia de pacientes. En este sentido, y hasta disponer de nuevas evidencias, resulta adecuado valorar la utilidad de la VMNI en la EPOC estable en los pacientes en los que la OCD provoca hipoventilación claramente sintomática, en los que presentan una inestabilidad mecánica que les obliga a hospitalizaciones repetidas y en los que tras una descompensación de su enfermedad necesitan la VMNI para poder abandonar el hospital (tabla 3).

Se recomienda, antes de plantear el tratamiento con un soporte ventilatorio a largo plazo, descartar la presencia de un síndrome de apnea del sueño asociado a la EPOC y descartar la presencia de contraindicaciones para la VMNI (tabla 4).

**TABLA 3. Recomendaciones para el empleo de la ventilación mecánica no invasiva (VMNI) en la EPOC estable.**

**Enfermedad documentada**

- Establecer un diagnóstico correcto: historia clínica, examen físico y pruebas diagnósticas
- Asegurar un abordaje óptimo de la EPOC: broncodilatadores y oxigenoterapia crónica domiciliaria cuando esté indicada
- Valorar y tratar adecuadamente otras enfermedades coexistentes  
Descartar la coexistencia de un síndrome de apnea hipopnea de sueño en los casos en los que haya datos sugestivos

**Criterios para indicar la VMNI**

- Síntomas: cansancio, hipersomnias, disnea, cefalea matutina, etc.
- Criterios fisiológicos (uno de los siguientes)
  - $\text{PaCO}_2 \geq 55$  mmHg
  - $\text{PaCO}_2$  50-54 mmHg y desaturación nocturna ( $\text{StO}_2 \leq 88\%$  durante 5 min con oxigenoterapia a  $\geq 2$  l/min)
  - $\text{PaCO}_2$  50-54 mmHg y hospitalización con fallo respiratorio hipercápnico en 2 ocasiones o más en un período de 12 meses

**TABLA 4. Contraindicaciones para el empleo de la ventilación mecánica no invasiva a largo plazo en la EPOC.**

- Falta de colaboración del paciente
- Mala adherencia al tratamiento médico o a la oxigenoterapia
- Alteración cognitiva que interfiere con la capacidad para comprender el tratamiento
- Incapacidad de fijar la mascarilla o intolerancia
- Comorbilidad grave que puede acortar la supervivencia más que la EPOC

## **TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LA EPOC**

La EPOC es una enfermedad crónica, lentamente progresiva en la que el arsenal de fármacos que se utilizan no ha demostrado detener la progresión de la enfermedad. Por ello, en los pacientes con grados más avanzados de la enfermedad la cirugía puede ser una alternativa terapéutica. Actualmente, se

cuenta con 3 alternativas quirúrgicas en la EPOC: la resección de bullas pulmonares (bullectomía), la cirugía de reducción de volumen (CRV) y el trasplante pulmonar.

## Tratamiento de las bullas en el enfisema

La bulla se define como un espacio aéreo dentro del parénquima pulmonar, formado a consecuencia del deterioro del tejido alveolar. Normalmente miden entre 1 y 4 cm de diámetro, pero pueden alcanzar un tamaño considerable, y ocupar un tercio o más del volumen del hemitórax. La etiopatogenia específica está poco aclarada. Su desarrollo y crecimiento parece que se deben a la fuerza de retracción del tejido pulmonar adyacente, que tracciona el parénquima normal y aumenta el volumen de la bulla. Cuando la bulla alcanza un tamaño considerable, la compresión provoca una disminución del volumen del parénquima útil para el intercambio gaseoso y la reducción del flujo sanguíneo y aéreo de las zonas pulmonares potencialmente funcionantes, lo que conduce a alteraciones en la relación ventilación-perfusión. Asimismo, el efecto de la hiperinsuflación, con el consecuente incremento de la capacidad funcional residual, crea una desventaja mecánica para los músculos respiratorios.

La selección de los pacientes con bullas de enfisema para cirugía es difícil, debido a que la disnea y la alteración funcional respiratoria pueden deberse tanto a la formación bullosa, que comprime un parénquima normal, como a una enfermedad difusa de todo el pulmón; en este último caso, la bullectomía tendría escaso o nulo impacto sobre los síntomas y la función pulmonar.

La indicación de un tratamiento quirúrgico debe valorarse en pacientes con disnea donde la patología bullosa ocupa un mínimo del 30% del hemitórax y comprime al resto del parénquima pulmonar. También está indicada en las bullas infectadas, así como en las que provocan hemoptisis o neumotórax persistente o recurrente.

Las opciones quirúrgicas son variadas.

- Drenaje intrabuloso, que consiste en la implantación de un catéter dentro de la bulla con el fin de colapsarla y posteriormente instilar algún agente esclerosante para evitar que vuelva a expandirse. Está indicado cuando hay una única bulla de gran tamaño, en pacientes con alto riesgo quirúrgico.

- Bullectomía mediante toracoscopia o cirugía abierta.

Los resultados del tratamiento quirúrgico de las bullas de enfisema, en pacientes seleccionados, son buenos y mantenidos en el tiempo, tanto en la mejoría de los parámetros de función pulmonar como de los síntomas.

## Cirugía de reducción de volumen

La CRV se basa en el hecho de que la resección del tejido pulmonar más afectado por enfisema y, por lo tanto, menos funcional, permitirá al resto del parénquima pulmonar menos dañado, expandirse y aumentar su fuerza de retracción elástica. Además, la reducción del volumen pulmonar disminuye la sobrecarga de los músculos respiratorios, con la mejoría consiguiente de la disnea y permite una mejor relación ventilación perfusión y una mejoría de la hipercapnia e hipoxemia.

Dado que el principal beneficio de la CRV se relaciona con el alivio de la hiperinsuflación que proporciona la resección de las áreas menos funcionales del pulmón, un punto crucial es la selección de los candidatos para la CRV.

El candidato a CRV debe ser el paciente con un enfisema avanzado y con un grado de disnea importante, a pesar de un adecuado tratamiento. La mayoría de los autores considera imprescindible la presencia de heterogeneidad topográfica del enfisema y de signos de compresión pulmonar para obtener un beneficio con la CRV. La tomografía computarizada (TC) de alta resolución realizada en inspiración, es la técnica que nos ofrece más información de la gravedad y distribución del enfisema.

Los criterios funcionales para considerar a un paciente candidato a CRV difieren entre los diferentes autores. No obstante, la mayoría considera que un  $FEV_1$  posbroncodilatador  $> 40$ - $45\%$  del predicho desaconseja la CRV por ser mayor el riesgo que el beneficio esperado. Por el contrario, una relación volumen residual y capacidad pulmonar total (VR/CPT) elevada es un parámetro fisiopatológico que identifica a los pacientes con buena respuesta tras CRV. Por el contrario, tanto una prueba de difusión del monóxido de carbono (DLCO) baja, como una  $DLCO < 20\%$  del predicho junto a un  $FEV_1 < 20\%$  del predicho predicen una alta mortalidad, y constituyen una contraindicación para la CRV. Otro indicador fisiológico de interés en la evaluación de los candidatos es la capacidad de ejercicio. Una limitación importante en la distancia recorrida en la prueba de marcha de 6 min predice un mejor resultado de la CRV.

La CRV presenta una elevada morbimortalidad. La mortalidad global a los 90 días del postoperatorio es de un 8%. No obstante, si se excluye a los pacientes considerados de mayor riesgo, esta mortalidad es del 5,2%. La selección adecuada de pacientes para la CRV y la experiencia del equipo médico son un factor determinante para disminuir la mortalidad postoperatoria.

Los resultados a corto y medio plazo muestran un aumento del FEV<sub>1</sub> entre el 30 y el 50%, una disminución de la capacidad pulmonar total de alrededor del 10-15% y del volumen residual cercana al 20-30%. Asimismo, la mayoría de los estudios refieren mejorías en el grado de disnea, capacidad de ejercicio y calidad de vida en los pacientes sometidos a CRV a corto y medio plazo, exceptuando a los que presentan un enfisema no predominante en los lóbulos superiores y con alta capacidad de ejercicio antes de la cirugía. Estos beneficios, aunque se van deteriorando con el tiempo, persisten a los 3 e incluso 5 años tras la cirugía.

## Trasplante pulmonar en la EPOC

En el momento actual, la EPOC es la indicación más frecuente para trasplante pulmonar, y representa el 48% de todos los trasplantes pulmonares.

Aunque la supervivencia ha ido mejorando debido a un perfeccionamiento en los criterios de selección de pacientes, la técnica quirúrgica, la medicación inmunodepresora y el tratamiento del rechazo agudo e infecciones, el principal problema para poder decir que el trasplante pulmonar es una buena alternativa terapéutica en la EPOC avanzada es el rechazo crónico.

El trasplante pulmonar debe considerarse como una opción de tratamiento sólo para los pacientes con EPOC avanzada, sin otra alternativa terapéutica, con una calidad de vida inaceptable, una expectativa de vida limitada y en los que no hayan patologías extrapulmonares graves asociadas, ni antecedentes de neoplasia reciente.

Hoy por hoy, uno de los actuales criterios de selección para el trasplante pulmonar es la edad. Aunque no hay un límite fijo establecido, se acepta el límite de los 65 años para el trasplante unipulmonar y los 60 años para el bipulmonar. Es por ello, que el paciente anciano con una EPOC avanzada, objeto de esta guía, queda fuera de los criterios de inclusión de esta técnica.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- British Thoracic Society Standards of Care Subcommittee on Pulmonary Rehabilitation. Pulmonary rehabilitation. *Thorax*. 2001;56:827-34.
- Casanova C, Celli BR, Tost L, Soriano E, Abreu J, Velasco V, et al. Long-term controlled trial of nocturnal nasal positive pressure ventilation in patients with severe COPD. *Chest*. 2000;118:1582-90.
- Celli BR, MacNee W. ATS/ERS Task Force. 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.
- Clinical indications for noninvasive positive pressure ventilation in chronic respiratory failure due to restrictive lung disease, COPD, and nocturnal hypoventilation—a consensus conference report. *Chest*. 1999;116:521-34.
- Connolly JE. Results of bullectomy. *Chest Surg Clin N Am*. 1995;5:765-76.
- De Pablo A, Morales P, Román A, Lama R, García-López F, Borro JM, et al. EPOC y trasplante pulmonar: resultados en España. *Arch Bronconeumol*. 1999;35:334-8.
- Donner CF, Muir JF. Selection criteria and programmes for pulmonary rehabilitation in COPD patients. Rehabilitation and Chronic Care Scientific Group of the European Respiratory Society. *Eur Respir J* 1997;10:744-57.
- Elliott MW, Mulvey DA, Moxham J, Green M, Branthwaite MA. Domiciliary nocturnal nasal intermittent positive pressure ventilation in COPD: mechanisms underlying changes in arterial blood gas tensions. *Eur Respir J*. 1991;4:1044-52.
- Fishman A, Martínez F, Naunheim K, Piantadosi S, Wise R, Ries A, et al. 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.
- Guell R, Casan P, Belda J, Sengenis M, Morante F, Guyatt GH et al. Long-term effects of outpatient rehabilitation of COPD: A randomized trial. *Chest*. 2000;117:976-83.
- Hill NS. Noninvasive ventilation has been shown to be ineffective in stable COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:689-90.
- Hill NS. Noninvasive ventilation for chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Care*. 2004;49:72-87.
- Is 12-hour oxygen as effective as 24-hour oxygen in advanced chronic obstructive pulmonary disease with hypoxemia? (The nocturnal oxygen therapy trial—NOTT). *Chest*. 1980;78:419-20.
- Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party. *Lancet*. 1981;1:681-6.
- Maurer JR, Frost AE, Estenne M, Higenbottam T, Glanville AR. International guidelines for the selection of lung transplant candidates. The International Society for Heart and Lung Transplantation, the American Thoracic Society, the American Society of Transplant Physicians, the European Respiratory Society. *J Heart Lung Transplant*. 1998;17:703-9.
- Sánchez Agudo L, Cornudella R, Estopá Miró R, Molinos Martín L, Servera Pieras E. Indicación y empleo de la oxigenoterapia continuada domiciliaria. *Arch Bronconeumol*. 1998; 34: 87 – 94.

- Schols AM, Soeters PB, Mostert R, Pluyers RJ, Wouters EF. Physiologic effects of nutritional support and anabolic steroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A placebo-controlled randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152:1268-74.
- 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.
- 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.
- Stirling GR, Babidge WJ, Peacock MJ, Smith JA, Matar KS, Snell GI, et al. Lung volume reduction surgery in emphysema: a systematic review. *Ann Thorac Surg.* 2001;72:641-8.
- Wijkstra PJ, Lacasse Y, Guyatt GH, Casanova C, Gay PC, Meecham Jones J, et al. A meta-analysis of nocturnal noninvasive positive pressure ventilation in patients with stable COPD. *Chest* 2003;124:337-43.

# EPOC ESTABLE: TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO Y MANEJO DEL PACIENTE EN SU DOMICILIO

Iván Bueno Martín<sup>a</sup>, José Luis Sánchez Rodríguez<sup>a</sup>,  
Esther Martínez Almazán<sup>a</sup> y Marc Miravittles<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Unidad Docente de Geriátrica. Hospital de la Santa Creu. Jesús-Tortosa. Tarragona

<sup>b</sup>Servicio de Neumología. Institut Clínic del Tòrax (IDIBAPS). Hospital Clínic. Barcelona

## TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

### Introducción

El tratamiento de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) debe tener un enfoque global que abarque los distintos aspectos que inciden en la enfermedad, y que contemple medidas de rehabilitación y educación del paciente y familiares. Esto se hace más cierto, si cabe, en el paciente geriátrico, centro de esta guía.

La terapia farmacológica en la EPOC se utiliza para prevenir y controlar síntomas, reducir la frecuencia y gravedad de las exacerbaciones, mejorar la calidad de vida, incluyendo el bienestar físico y emocional, así como mejorar la tolerancia al esfuerzo.

Ninguno de los principios activos que se revisarán a continuación para la EPOC ha demostrado modificar el deterioro de la función pulmonar a largo plazo, que es la seña de identidad de esta enfermedad. Sin embargo, esta afirmación no debe ahorrar esfuerzos en el uso de estos fármacos para el control sintomático.

### Principios generales

Debido a la naturaleza progresiva de esta enfermedad, se deberían tener en cuenta los siguientes principios generales en las recomendaciones de tratamiento:

- Realizar un *incremento escalonado* en el tratamiento dependiendo de la gravedad de la enfermedad.

- Mantener un *tratamiento regular* con la misma intensidad por períodos prolongados, siempre y cuando no aparezcan efectos secundarios o la enfermedad empeore.
- La *respuesta terapéutica* es *individual* en cada paciente, por lo que se debe monitorizar y ajustar estrechamente.
- La *vía inhalatoria* es de elección, siempre que sea posible.

A continuación se irán presentando los fármacos en el orden en el que habitualmente se prescriben para el manejo sintomático del paciente. La elección de fármacos debe hacerse teniendo en cuenta la gravedad de la enfermedad y la respuesta de cada paciente. Además, no hay que olvidar que la gravedad de los síntomas y la limitación al flujo aéreo están influidos por otros muchos factores como son la frecuencia y gravedad de las exacerbaciones, la presencia de insuficiencia respiratoria, comorbilidad (enfermedades cardiovasculares, trastornos relacionados con el sueño, etc.) y el estado general de salud. Por ello, cada régimen terapéutico debe estar individualizado según la situación clínica de cada paciente.

### *Broncodilatadores*

Son fármacos que incrementan el volumen espiratorio máximo en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) o modifican otros valores espirométricos. Estos cambios se producen por la modificación del tono de la musculatura lisa de la vía aérea, lo que refleja una mejoría en el vaciamiento de aire más que cambios en el tejido elástico del pulmón.

A pesar de que en la mayoría de los pacientes con EPOC la administración de un broncodilatador no induce a un cambio significativo inmediato en el FEV<sub>1</sub>, casi todos ellos experimentan una mejoría a largo plazo en los índices de flujo espiratorio y una disminución de la disnea. Todas las categorías de broncodilatadores han demostrado aumentar la capacidad para realizar ejercicio.

Como se ha dicho, estos fármacos mejoran el vaciamiento de los pulmones, tienden a reducir la hiperinsuflación dinámica durante el ejercicio. La hiperinsuflación que presentan estos pacientes y, en consecuencia, la restricción ventilatoria que se origina son, en gran parte, las responsables de la limitación que presentan para la realización de las actividades de la vida diaria.

La broncodilatación regular con fármacos que actúan de forma primaria sobre el músculo liso bronquial no modifica el deterioro progresivo de la función pulmonar en la EPOC moderada ni el pronóstico de la enfermedad.

Se han descrito *efectos colaterales* beneficiosos de algunos broncodilatadores, como son la acción estimulante sobre los cilios del epitelio bronquial (agentes betaadrenérgicos) o la mayor resistencia a la fatiga de los músculos ventilatorios (teofilina). Por todo ello, los fármacos broncodilatadores constituyen el primer paso en el tratamiento sintomático de la EPOC.

Estos fármacos se pueden administrar según necesidad para alivio sintomático puntual en las fases menos graves o de forma regular para prevenir o reducir síntomas en las fases más avanzadas. Los *efectos secundarios* de la terapia broncodilatadora son dependientes de la dosis y predecibles según su farmacología. Los efectos adversos son menos frecuentes y se resuelven de forma rápida tras la retirada del tratamiento. Sin embargo, los pacientes con EPOC tienden a ser mayores que los pacientes con asma y están expuestos a presentar más comorbilidad y más riesgo de tener efectos secundarios.

Cuando el tratamiento se pauta por vía inhalatoria, se debe prestar especial atención a una efectiva administración del fármaco, para lo que el adiestramiento en la *técnica inhalatoria* es esencial. El paciente anciano puede tener más problemas en la coordinación efectiva y encuentra más difícil usar inhaladores en aerosol que pacientes jóvenes asmáticos. Si hay dificultad para el manejo de los aerosoles, el uso de cámaras espaciadoras o dispositivos activados por la inspiración puede resultar útil. Los inhaladores de polvo micronizado pueden ser más convenientes ya que mejoran la absorción del fármaco. Los nebulizadores húmedos no se recomiendan para el tratamiento regular ya que son más caros y requieren un mantenimiento apropiado. En cualquier caso, la elección de los diferentes dispositivos dependerá de la disponibilidad geográfica, del coste, del médico prescriptor, así como de las habilidades y la situación cognitiva del paciente. Se puede encontrar una visión más detallada de los diferentes dispositivos en la red: <http://www.goldcopd.org/inhalers>.

Las 3 clases de broncodilatadores disponibles son: los simpaticomiméticos (agonistas  $\beta_2$ ) por vía inhalatoria, los anticolinérgicos por vía inhalatoria y las teofilinas orales de liberación retardada.

## $\beta_2$ agonistas-simpaticomiméticos

La principal acción de los  $\beta_2$  agonistas es la relajación de la musculatura lisa bronquial mediante la estimulación de los receptores  $\beta_2$  adrenérgicos, que incrementa los valores de AMP cíclico y produce un antagonismo funcional a la broncoconstricción. La *vía inhalatoria* es de elección, y se recomienda el uso de inhaladores de una dosis en aerosol o en polvo micronizado. La *vía oral* es poco eficaz, con un inicio de acción más lento y una mayor tasa de efectos secundarios.

Los  $\beta_2$  agonistas de corta duración (salbutamol y terbutalina) tienen un inicio de acción broncodilatadora relativamente rápido, aunque probablemente es menor en la EPOC que en el asma. Se inicia a los 15-30 min y la duración de su efecto se alarga hasta las 4-6 h. Los  $\beta_2$  agonistas de duración prolongada, como salmeterol y formoterol, tienen una duración de efecto de más de 12 h, sin pérdida de efectividad durante la noche o durante el tratamiento regular en pacientes con EPOC. Su empleo es más efectivo que con los de corta duración y facilita el cumplimiento terapéutico, aunque son más caros.

En los pacientes con EPOC, es aconsejable establecer pautas fijas de administración que dependerán de la posología específica de cada fármaco. Las dosis proporcionadas varían según el preparado: los aerosoles de salbutamol contienen 100 o 200  $\mu\text{g}$  por inhalación, los de terbutalina 250  $\mu\text{g}$ . Los  $\beta_2$  agonistas de larga duración (salmeterol 50  $\mu\text{g}$  y formoterol 9  $\mu\text{g}$  cada 12 h) han liberado a los pacientes de la necesidad de administrarse los broncodilatadores cada 6 h para conseguir un efecto mantenido sobre su función pulmonar y la capacidad de ejercicio. En general, las dosis suelen ser equivalentes. Los broncodilatadores de corta duración deberían quedar relegados a un uso a demanda o en las agudizaciones y dejar de considerarse en el tratamiento de mantenimiento.

En la actualidad están en desarrollo moléculas de  $\beta_2$  agonistas de duración más larga que podrían usarse en una sola inhalación diaria.

*Efectos adversos.* La estimulación de los receptores  $\beta_2$  puede producir taquicardia sinusal en reposo y potencialmente puede precipitar trastornos del ritmo cardíaco en pacientes con susceptibilidad para ello, aunque es un evento raro en la terapia inhalada. En pacientes ancianos, a dosis altas puede aparecer un temblor grosero muy molesto. Otros efectos como la hipopotasemia (especialmente cuando se combina con tratamiento diurético), y el aumento del consumo de oxígeno en reposo, son efectos metabólicos que muestran ta-

quifilaxis (se necesitan cantidades cada vez más altas para producir el mismo efecto) a diferencia de la acción broncodilatadora. Tras la administración de  $\beta_2$  agonistas se detectan descensos moderados en la  $\text{PaO}_2$ , pero la significación clínica de estos cambios es dudosa. A pesar de las preocupaciones suscitadas hace unos años, no se ha confirmado una clara asociación entre el uso de  $\beta_2$  agonistas y una pérdida de función pulmonar acelerada o un incremento en la tasa de mortalidad en la EPOC.

### **Anticolinérgicos**

El mecanismo de acción de los anticolinérgicos consiste en el bloqueo de los receptores colinérgicos mediante la inhibición del tono vagal, es decir, se produce un bloqueo del efecto de la acetilcolina en los receptores  $M_3$ . El efecto broncodilatador de los anticolinérgicos inhalados de corta duración es de inicio más lento pero con una mayor duración de acción (más o menos 8 h) que los  $B_2$  agonistas.

Los anticolinérgicos, tradicionalmente se han considerado el tratamiento broncodilatador de elección en la EPOC. El más usado hasta hace unos años ha sido el bromuro de ipratropio, derivado de la atropina, por vía inhalatoria, con mínimos efectos secundarios. El anticolinérgico de larga duración, bromuro de tiotropio, tiene una duración de acción de más de 24 h. Ha demostrado mejorar la disnea, reducir el uso de inhaladores de rescate, reducir el número de agudizaciones y hospitalizaciones y producir una mejora mantenida del  $\text{FEV}_1$  (> 10%). La evidencia actual sugiere que en la EPOC, los efectos clínicos y broncodilatadores son mayores que los conseguidos con  $\beta_2$  agonistas. La dosis recomendada es de 2–4 inhalaciones (40–80  $\mu\text{g}$ ) cada 8 h (que se puede incrementar hasta 120  $\mu\text{g}$  cada 4 h si fuera necesario) en el caso de bromuro de ipratropio, y de 1 inhalación cada 24 h para el tiotropio (18  $\mu\text{g}$ ), lo cual facilita la adherencia al tratamiento.

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.

*Efectos adversos.* Los fármacos anticolinérgicos se absorben pobremente, y reducen los molestos efectos secundarios de la atropina de la que derivan. Esta clase de agentes inhalados ha demostrado ser muy seguro, como prueba su amplio uso en un variado rango de dosis y de situaciones clínicas. El principal efecto secundario es la xerostomía (sequedad de boca) y la aparición de

un sabor amargo y metálico en la boca. Dados sus efectos secundarios anticolinérgicos, se recomienda un uso precavido en pacientes con síntomas prostáticos, aunque es raro su retirada por esta causa. También se ha descrito la aparición de glaucoma agudo asociado al uso de nebulizaciones con mascarilla facial, por un posible mecanismo de contacto directo de la solución de bromuro de ipratropio con los ojos.

### ***Metilxantinas***

El efecto broncodilatador de la teofilina se logra en parte gracias a una acción antiinflamatoria sobre los neutrófilos, célula clave en la patogenia de la EPOC. No se considera un tratamiento de primera línea, dado que su efecto es de menor intensidad que el de los agentes simpaticomiméticos o de los anticolinérgicos. La única ventaja sobre los anteriores es su duración broncodilatadora más prolongada.

Puede actuar como un inhibidor no selectivo de la fosfodiesterasa. Se han descrito también otros efectos terapéuticos de la teofilina, como son: el aumento de la contractilidad cardíaca y diafragmática; la reducción de la resistencia vascular pulmonar; la estimulación del aparato mucociliar del epitelio bronquial y una ligera acción diurética, aunque su significación en la mejoría sintomática es discutida.

*Efectos adversos.* La toxicidad es dependiente de la dosis. El principal problema es su estrecha ventana terapéutica, y los efectos terapéuticos aparecen cuando se alcanzan dosis cercanas a la toxicidad, lo que obliga a determinar valores en plasma de forma regular. Aunque excepcionales, los efectos adversos incluyen el desarrollo de arritmias ventriculares y supraventriculares así como crisis comiciales (incluso sin historia previa de epilepsia). Más frecuentes y menos dramáticas son las cefaleas, insomnio, náuseas y pirosis, que se pueden presentar incluso con valores en rango terapéutico. Presenta gran riesgo de producir interacciones medicamentosas al metabolizarse mediante el citocromo P450.

En resumen, aunque la teofilina puede ser útil, debido a su potencial efecto tóxico, los broncodilatadores inhalados son los de primera elección.

### ***Combinación de broncodilatadores***

La combinación de broncodilatadores con diferentes mecanismos y duraciones de acción, incrementa el grado de broncodilatación con menores efectos se-

cundarios. La combinación de un  $B_2$  agonista de acción corta y un anticolinérgico produce un mayor y más mantenido incremento de la  $FEV_1$  que el uso de un fármaco aislado. El uso combinado de un  $\beta_2$  agonista, un anticolinérgico y/o teofilina puede producir una mejora adicional en la función pulmonar y del estado de salud. La combinación de un  $\beta_2$  agonista de larga duración (salmeterol o formoterol) y un glucocorticoide (fluticasona o budesonida), que en el asma ha supuesto un gran avance, se ha ensayado recientemente en la EPOC. Los pacientes con reversibilidad importante de la obstrucción bronquial son los que responden mejor a esta asociación, prolongando el intervalo entre agudizaciones.

En la decisión de realizar un tratamiento combinado se deben tener en cuenta otras consideraciones acerca de la relación coste-beneficio. Por una parte, el aumento del número de fármacos incrementa el gasto farmacológico y, por otra, se puede obtener un beneficio clínico equivalente aumentando dosis de un único broncodilatador siempre y cuando los efectos secundarios no sean un factor limitante (tabla 1).

### *Glucocorticosteroides*

En general, son menos efectivos en la EPOC que en el asma y sus efectos secundarios son considerables, especialmente en la población anciana, por lo que se desaconseja su uso de forma mantenida.

### **TABLA 1. Puntos clave en el tratamiento broncodilatador en la EPOC estable.**

- Los broncodilatadores son esenciales en el manejo sintomático de la EPOC
- La vía inhalatoria es de elección
- La elección entre un  $\beta_2$  agonista, anticolinérgico, teofilina o combinación entre ellos, depende de la disponibilidad y la respuesta individual en cuanto a alivio sintomático y efectos secundarios
- Los broncodilatadores son prescritos a demanda o de forma regular para reducir o prevenir síntomas
- Los broncodilatadores inhalados de larga acción son más efectivos, pero más caros
- La combinación de broncodilatadores puede mejorar la eficacia y reducir el riesgo de efectos secundarios comparados con el incremento de dosis de un único broncodilatador

### ***Glucocorticoides orales. Tratamiento a corto plazo***

Muchas de las guías existentes recomiendan el uso de un tratamiento con corticoides orales o inhalados durante 2 semanas para identificar a los pacientes con EPOC que pueden beneficiarse de un tratamiento a largo plazo. Sin embargo, hay numerosa evidencia que demuestra que la respuesta a un ciclo corto de corticoides es un pobre predictor de la respuesta a largo plazo. Por ello, en la actualidad, no se puede recomendar la realización de un ensayo terapéutico para verificar la respuesta a terapia inhalada en pacientes en estadio moderado-grave de esta enfermedad.

### ***Glucocorticoides orales. Tratamiento a largo plazo***

En general, el tratamiento con corticoides orales a largo plazo no es recomendado en la EPOC. Donde sí que se ha demostrado que es efectivo el uso de corticoides orales o intravenosos es en el tratamiento de la exacerbación de la enfermedad, como se verá en el capítulo siguiente.

*Efectos secundarios.* Los principales incluyen cataratas, osteoporosis, inmunodepresión, diabetes, fragilidad capilar y cutánea. De especial importancia en el anciano es la miopatía esteroidea, que contribuye a la debilidad de la musculatura respiratoria, pobre tolerancia al ejercicio e insuficiencia respiratoria en sujetos con EPOC avanzada, y que puede ocasionar un deterioro funcional sobreañadido.

### ***Glucocorticoides inhalados***

La mayoría de los estudios no demuestran mejoría de la función pulmonar a largo plazo, pero hay evidencia de que estos fármacos mejoran la tolerancia al ejercicio y reducen la gravedad y frecuencia de las exacerbaciones en pacientes en estadios III y IV (tabla 2). Su empleo está indicado cuando se producen agudizaciones frecuentes de la enfermedad (más de 2 por año). Los corticoides inhalados en combinación con un  $\beta_2$  agonista de acción larga son más efectivos que de manera aislada, y contribuyen a un mejor control sintomático que la combinación de un  $\beta_2$  agonista de acción corta y un anticolinérgico.

La relación dosis-respuesta y la seguridad de su uso a largo plazo no son conocidas. En estudios longitudinales hay datos contradictorios acerca de su acción sobre la densidad mineral ósea y el riesgo de fracturas.

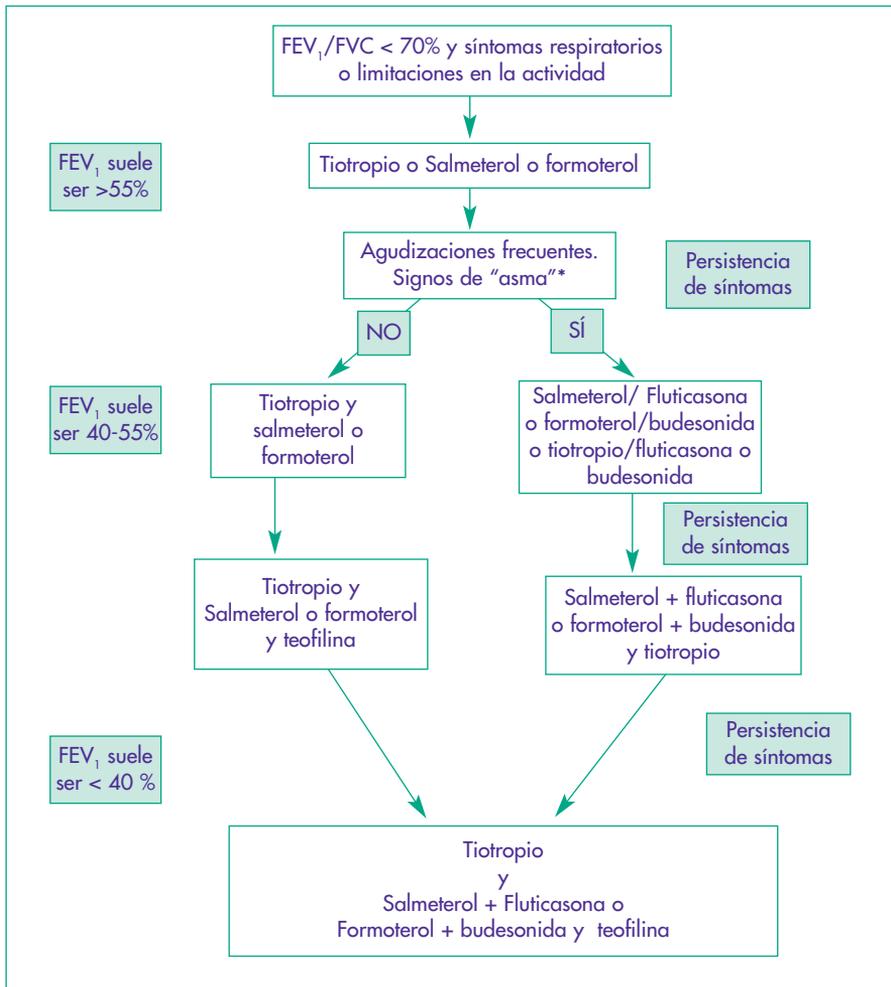
**TABLA 2. Clasificación GOLD y tratamiento de la EPOC según estadios de gravedad.**

Clasificación GOLD	0: en riesgo	I: leve	II: moderado	III: grave	IV: muy grave
Características	Síntomas crónicos Factores de riesgo Espirometría normal	$FEV_1/FVC < 70\%$ $FEV_1 > 80\%$ Con o sin síntomas	$FEV_1/FVC < 70\%$ $50\% \leq FEV_1 \leq 80\%$ Con o sin síntomas	$FEV_1/FVC < 70\%$ $30\% \leq FEV_1 < 50\%$ Con o sin síntomas	$FEV_1/FVC < 70\%$ $FEV_1 < 30\%$ o $FEV_1 < 50\%$ Insuficiencia respiratoria crónica
	Evitar factores de riesgo; Vacuna antigripal anual				
	Añadir un broncodilatador de acción corta de rescate				
	Añadir tratamiento regular con uno o varios broncodilatadores de acción larga. Fisioterapia				
	Añadir corticoides inhalados si exacerpciones repetidas				
	Añadir oxigenoterapia Si insuficiencia respiratoria crónica considerar cirugía				

GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.

Para una visión esquematizada del tratamiento de la EPOC estable se remite al lector al algoritmo presentado en la figura 1.

**FIGURA 1: Algoritmo de tratamiento de la EPOC estable.**



\*Signos de asma: historia de asma en juventud o en la infancia, signos o síntomas de atopia, auscultación de sibilancias y/o prueba broncodilatadora positiva.

Adaptada de: Miravittles M. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diagnóstico y tratamiento. Med Clin (Barc). 2005;125:42.

## Otros tratamientos farmacológicos

### **Vacunas**

La vacunación antigripal anual puede reducir la gravedad de las exacerbaciones y se ha mostrado eficaz en el tratamiento de la EPOC. Las vacunas que contienen virus muertos o inactivados son las recomendadas en la población anciana con EPOC.

Por consenso de los autores de esta guía, apoyándonos tanto en recomendaciones oficiales de algunas comunidades autónomas como en las últimas normativas británicas del NICE (National Institute for Clinical Excellence, Thorax 2005), recomendamos la vacunación antineumocócica de manera sistemática en la población mayor de 65 años. En pacientes ancianos con EPOC (con mayor riesgo de neumonía) aún estaría más justificado. Se ha demostrado que la vacunación es útil en la prevención de la bacteriemia y en la neumonía neumocócica. En estos casos se puede hacer coincidir con la vacunación antigripal. La revacunación no se recomienda de forma habitual. Sólo se administraría una dosis de revacunación en personas mayores de 65 años, que recibieron por alguna indicación especial la primera dosis antes de los 65 años o las personas con alto riesgo de infección neumocócica grave (asplenia, inmunosupresión...).

### **Antibióticos**

En numerosos estudios controlados a larga escala, se ha demostrado que el uso profiláctico o continuo de antibióticos no es efectivo para reducir el número de exacerbaciones. Por lo tanto, sólo están indicados en el tratamiento de las agudizaciones.

### **Agentes mucolíticos (*ambroxol, carbocisteína*)**

Ofrecen resultados contradictorios. La mayoría no muestran mejoría en la función pulmonar o control de síntomas, aunque en algunos estudios parece que disminuye el número de las exacerbaciones. Basándose en la evidencia actual, el uso generalizado de mucolíticos no se puede recomendar, aunque algunos pacientes con dificultad para expectorar parecen beneficiarse con el uso de estos agentes.

### ***Agentes antioxidantes***

La N-acetilcisteína ha demostrado reducir la frecuencia de exacerbaciones sólo en pacientes sin tratamiento con corticoides inhalados y parece tener valor en el tratamiento de pacientes con múltiples agudizaciones.

### ***Antitusígenos***

La tos, aunque es un síntoma molesto, tiene un papel protector, por lo que el uso regular de antitusígenos está contraindicado en la EPOC estable.

### ***Inmunorreguladores (inmunoestimuladores, inmunomoduladores)***

Hay estudios que han demostrado que el empleo de inmunoestimuladores produce un descenso en la gravedad, la frecuencia de las exacerbaciones y una mejoría en la calidad de vida, aunque se necesita una mayor evidencia.

### ***Vasodilatadores***

Basándose en la hipótesis de que la hipertensión pulmonar (HTP) se asocia a un peor pronóstico en la EPOC, se han probado múltiples agentes, como el óxido nítrico inhalado, con el fin de reducir la poscarga del ventrículo izquierdo, aumentar el gasto cardíaco y mejorar la oxigenación tisular. Pero los resultados han sido desalentadores.

### ***Estimulantes respiratorios***

El bismesilato de almitrina es un estimulante específico de los quimiorreceptores periféricos, que incrementa la ventilación con cualquier valor de CO<sub>2</sub> bajo condiciones de hipoxemia. Mejora la relación ventilación/perfusión modificando la respuesta vasoconstrictora de la hipoxia. No hay evidencia de que la almitrina mejore la supervivencia o calidad de vida. Por otro lado, presenta gran número de efectos secundarios como el desarrollo de neuropatía periférica. Por tanto, no está recomendado su uso regular en el tratamiento del EPOC estable.

### ***Opiáceos (morfina)***

El uso de opiáceos orales o parenterales es efectivo para tratar la disnea en pacientes con EPOC en fase avanzada. La justificación de su uso en fase final de la enfermedad se explicará más adelante.

## Otros

Nedocromilo, modificadores de los leucotrienos y métodos de medicina natural o alternativa (acupuntura, homeopatía, terapia herbal) no han sido adecuadamente probados en pacientes con EPOC y, por lo tanto, no se pueden recomendar.

## MANEJO DEL PACIENTE EN SU DOMICILIO

### Consideraciones generales

El manejo de pacientes con EPOC en fase estable en su domicilio pasa por una adecuada educación sanitaria del paciente y de los cuidadores principales (CP), sobre las medidas no farmacológicas y generales (higiene de sueño, abandono del hábito de fumar, recomendaciones dietéticas, ejercicio físico regular, etc.).

Los *equipos asistenciales* encargados de realizar esta labor son distintos según la cartera de servicios sanitarios de cada comunidad autónoma, y dentro de ellas, de la presencia o no de equipos de atención domiciliaria especializados. En cualquier caso, el manejo y control de los pacientes con EPOC estable recae, en primer lugar, en los equipos de atención primaria.

Entre los dispositivos especializados para dar soporte al paciente en el domicilio, se pueden distinguir las *unidades de hospitalización domiciliaria*, que realizan un seguimiento en el contexto de un alta precoz del hospital y disponen de capacidad técnica para mantener o realizar tratamientos por vía parenteral, terapia nebulizadora y/o oxigenoterapia, siempre que haya un apoyo familiar adecuado. En cuanto al control de síntomas en fase terminal, en especial cuando se asocia a patología oncológica, equipos de soporte domiciliario paliativos toman parte en el manejo y control de síntomas.

Los *equipos de atención domiciliaria geriátricos* son un recurso asistencial eminentemente geriátrico, cuyo objetivo es proporcionar un seguimiento al paciente anciano, espaciar las agudizaciones y evitar, en la medida de lo posible, el ingreso hospitalario. La aportación de estos equipos es la utilización como herramienta de trabajo básica de la *valoración geriátrica integral*, imprescindible para detectar problemas en las esferas cognitiva, funcional, afectiva y social del anciano que interfieren con la enfermedad de base, en este caso con la EPOC. Algunos de los problemas detectados a través de la valora-

ción geriátrica pueden ser la causa de una inadecuada realización y adherencia al tratamiento. También resulta imprescindible realizar una historia farmacológica exhaustiva, que será de especial utilidad para el manejo domiciliario. De forma específica y sistemática en cada visita, debe verificarse el correcto uso de dispositivos de inhalación de fármacos broncodilatadores y controlarse la efectividad de cada fármaco para realizar las modificaciones oportunas del tratamiento que permitan intervalos más largos entre agudizaciones.

Una de las funciones de vital importancia de los equipos asistenciales en general, y de los domiciliarios en particular, es la de explicar e instruir al paciente domiciliario y a sus cuidadores en el reconocimiento de signos de alarma de agudización de su enfermedad (aumento de su disnea habitual, aumento de secreciones, aparición de edemas maleolares, dolor pleurítico, aparición de fiebre, etc.), y administrar pautas básicas de actuación inicial para evitar el paso por urgencias de manera innecesaria.

Por último, y de especial interés en geriatría, el equipo no debe dejar de cuidar al cuidador instruyéndole en el manejo del paciente, prestando apoyo emocional y acceso a otros recursos sanitarios y sociales cuando sea necesario. Una correcta valoración del núcleo familiar debería orientar acerca de la adecuada ubicación o no del paciente en el domicilio para el correcto manejo de la enfermedad.

## **Manejo domiciliario de la EPOC en fase avanzada**

En general, y a excepción de la etiología oncológica, resulta muy difícil establecer cuándo una agudización marca el inicio de terminalidad de las enfermedades respiratorias. En el curso natural de la EPOC se produce un deterioro progresivo de la función pulmonar, con múltiples episodios de agudización que suelen responder al tratamiento con éxito. Existen algunas situaciones que nos pueden marcar el inicio de la fase terminal de la enfermedad. Algunas de estas situaciones son la aparición de una sensación subjetiva de falta de aire (disnea) a pesar de optimizar el tratamiento médico, la persistencia de un síndrome de inmovilidad secundario establecido, el aumento del número de ingresos hospitalarios con escasa mejoría tras éstos, o la expresión de miedo, ansiedad o verbalización de ideas acerca de la muerte por parte del paciente.

El cuidado del paciente respiratorio terminal en domicilio es complejo. De hecho, la mayoría de los pacientes con EPOC fallecen en un hospital

tras el ingreso por agudización (en series británicas, hasta un 72%). En el apartado anterior ya se ha descrito alguno de los recursos asistenciales que realizan seguimiento domiciliario, incluyendo la etapa final de la vida. En nuestro entorno, aunque de manera muy heterogénea según el área geográfica, se están implantando cada vez más equipos domiciliarios de cuidados paliativos, que de manera específica controlan al paciente sintomáticamente en la fase final de la enfermedad. Según la accesibilidad a éstos, se puede plantear un correcto manejo domiciliario del paciente con EPOC en fase terminal. De hecho, estas unidades han demostrado su efectividad y, por lo general, obtienen un mayor grado de satisfacción por parte del paciente y la familia en la atención de los últimos días. El abordaje de la EPOC en esta fase consiste tanto en el tratamiento farmacológico de la insuficiencia respiratoria como en el alivio sintomático de la disnea y otros síntomas.

### *Oxigenoterapia paliativa*

Los pacientes EPOC en la fase final de la enfermedad pueden requerir el oxígeno de manera continua. En esta fase, los pacientes suelen presentar disnea de reposo, aunque el nivel de disnea no se correlaciona necesariamente con el grado de hipoxemia. Por otra parte, y aunque no haya hipoxemia de reposo, la oxigenoterapia puede aliviar la disnea en algunos pacientes. Presenta un importante efecto placebo en paciente y familia. No hay criterios de uso en la situación de últimos días.

La oxigenoterapia a alto flujo puede causar narcosis por  $\text{CO}_2$ , ya que inhibe el estímulo respiratorio de la hipoxia. Una somnolencia progresiva en pacientes con buena saturación debe hacer pensar en esta entidad.

### *Tratamiento farmacológico para el alivio de la disnea*

Es un tema controvertido, con opiniones diferentes y evidencia científica contradictoria. A continuación se describen los fármacos más frecuentemente empleados en el control sintomático de la disnea.

La vía inhalatoria ha demostrado ser útil en estos estadios, especialmente mediante nebulización de fármacos mediante disolución en suero salino al 0,9%, lo que permite una penetración mayor en la vía aérea. Se han usado broncodilatadores clásicos o anestésicos locales y fentanilo cuando han fracasado el resto de medidas terapéuticas como uso compasivo.

### **Agentes ansiolíticos**

Su empleo se basa en la hipótesis de que la ansiedad puede agravar la disnea y en la certeza de que algunos pacientes experimentan ataques de pánico. La experiencia clínica sugiere que los ansiolíticos de vida media corta a bajas dosis son beneficiosos en el manejo de la disnea. Como ejemplo: bromazepam (Lexatin®) 1,5 mg cada 8-6 h vía oral (v.o.), lormetacepam 0,5-1 mg vía sublingual (s.l.), midazolam (Dormicum®) 2,5-5 mg cada 6-8 h subcutánea (s.c.) o v.o. El midazolam también puede administrarse en forma de perfusión continua por vía s.c. con una dosis inicial de 30 mg cada 24 h, que se aumentará según respuesta.

Su efecto ansiolítico y de relajación muscular se traduce en mejorías sustanciales en algunos pacientes (no sólo en los que presentan ataques de ansiedad). Las preocupaciones acerca de la depresión respiratoria son infundadas.

### **Antidepresivos**

Un alto porcentaje de los pacientes con EPOC presenta trastornos afectivos. El empleo de antidepresivos tricíclicos, de inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS) y de fenotiazinas se ha demostrado beneficioso en el control de la ansiedad aunque no sobre el alivio de la disnea.

### **Opiáceos orales**

Si algún papel tienen los opiáceos exógenos en el manejo de la EPOC, es precisamente en el control de la disnea en la fase terminal. La morfina oral reduce la disnea e incrementa la tolerancia al ejercicio pero con riesgo de somnolencia, descenso de la PaO<sub>2</sub> e incremento de la PaCO<sub>2</sub> como efectos secundarios significativos. No obstante, y a pesar de los serios efectos secundarios que se pueden presentar, su uso está justificado para el alivio de la disnea grave en fase terminal, incluso en presencia de hipoxemia y retención de CO<sub>2</sub>. La dosis óptima debe titularse igual que para el control del dolor, pero deben usarse dosis más bajas y con incrementos menores (dosis de 2,5 mg de morfina v.o. [Sevredol®] o en forma de solución acuosa de morfina [SAM] cada 4 h suelen ser suficientes). Deberá tenerse en cuenta si el paciente está virgen o no de opiáceos, así como la presencia de insuficiencia renal (aumentar intervalo a cada 6 h) o hepática (utilizar dosis más bajas con aumentos más progresivos).

La vía de administración dependerá de la capacidad para la ingesta del paciente. Una alternativa poco cruenta a la vía oral es la vía subcutánea, con la mitad de la dosis oral con la que se ha controlado la disnea. Sin embargo, la morfina inhalada no está indicada en el control de la disnea ya que puede producir broncospasmo.

Siempre que se inicie un tratamiento con opiáceos se debe instruir acerca de posibles efectos adversos, tratándolos de manera profiláctica (laxantes, etc.).

### ***Escopolamina***

Otro fármaco de extendido uso en estas fases terminales de la EPOC es el clorhidrato de hioscina (escopolamina), muy efectivo para el manejo de la broncorrea y secreciones respiratorias que tanto angustian a paciente y, sobre todo, a familiares. Las dosis varían des 0,125 mg a 0,5 mg cada 4–6 h por vía s.c.

En resumen, no se ha de escatimar ninguna medida farmacológica o no farmacológica que reduzca el sufrimiento innecesario del paciente en fase final de la EPOC. El objetivo del tratamiento debe ser el buen control de los síntomas del paciente con EPOC, aportándole un bienestar tanto a él como a la familia, preferiblemente en el domicilio, pero si ello no es posible, en el hospital.

## **BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA**

- Barberà Mir JA, Cosío MG. Enfermedades obstructivas de las vías aéreas. En: Ferreras Valentí P, Rozman C, editores. Medicina Interna. Madrid: Harcourt Brace de España, S.A.; 1997. p. 745-7.
- Braman SS. Chronic obstructive pulmonary disease. En: Hazzard WR, Blass JP, Jeffrey BH, Ouslander JG, Tinetti ME, editores. Principles of Geriatric Medicine & Gerontology. 5th ed. Nueva York: McGraw-Hill; 2003. p. 517-33.
- Disponible en: [www.grupsagessa.com/documents/pais/pai\\_mpoc-catalá.pdf](http://www.grupsagessa.com/documents/pais/pai_mpoc-catalá.pdf)
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Bethesda: NHLBI/WHO Workshop–Updated; 2005. p. 65-87.
- Guía Farmacogeriátrica. Madrid: Consejería de Sanidad y Consumo-Comunidad de Madrid; 2005. p. 151-5.

- Leach RM. palliative medicine and non-malignant, end-stage respiratory disease. En: Doyle D, Hanks G, Cherny NI, Calman K, editors. Oxford Textbook of Palliative Medicine. 3rd ed. Nueva York: Oxford University Press; 2003. p. 902-6.
- Miravittles M. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, diagnóstico y tratamiento. Med Clin (Barc). 2005;125:65-74.
- Nabal M, Naudí C. Síntomas respiratorios: disnea. En: Porta J, Gómez-Batiste X, Tuca A, editores. Control de síntomas en pacientes con cáncer avanzado y terminal-ICO Formación. Madrid: Ediciones Arán; 2004. p. 139-43.

# TRATAMIENTO DEL PACIENTE CON EPOC AGUDIZADA

*Marc Miravittles<sup>a</sup> y Ana Martín Graczyk<sup>b</sup>*

<sup>a</sup>Servicio de Neumología. Institut Clínic del Tòrax (IDIBAPS).  
Hospital Clínic. Barcelona.

<sup>b</sup>Servicio de Geriátria. Complejo Hospitalario Xeral-Calde. Lugo.

## INTRODUCCIÓN

El curso progresivo y crónico de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se ve a menudo agravado por períodos de aumento de los síntomas, particularmente de la tos, la disnea, y la cantidad y purulencia del esputo. Estos episodios son lo que se conocen como agudizaciones o exacerbaciones. La mayoría de estas agudizaciones se producen por infecciones bronquiales.

La definición de agudización es difícil y no hay criterios clínicos universalmente aceptados, aunque la combinación de síntomas descrita por Anthonisen et al (incremento de la disnea, aumento de la producción y purulencia del esputo) ha sido ampliamente utilizada. La frecuencia de agudizaciones es variable, la mayoría de pacientes presenta entre 0 y 2 episodios por año, pero algunos presentan una susceptibilidad aumentada y pueden tener hasta más de 5 crisis anuales. A medida que aumenta la gravedad de la obstrucción al flujo aéreo aumenta también la frecuencia y gravedad de las agudizaciones. Hay un claro predominio estacional con una mayor frecuencia en los meses de invierno. Es importante destacar que la tendencia a presentar agudizaciones repetidas es una característica de la EPOC, de manera que el número de agudizaciones presentadas en el pasado es uno de los mejores predictores del riesgo de presentar agudizaciones en el futuro.

## ETIOLOGÍA DE LAS AGUDIZACIONES

Los pacientes con EPOC presentan una alteración en sus mecanismos de defensa pulmonar y, por ello, sus secreciones respiratorias pueden contener microorganismos potencialmente patógenos en concentraciones significativas. Esto conduce a que el aislamiento de estos patógenos en el esputo durante las

agudizaciones no se haya considerado por sí solo una demostración válida de su papel patogénico en esta situación clínica. El dato que mejor indica que la exacerbación está producida por una infección bacteriana en un paciente con EPOC es la coloración amarillo-verdosa del esputo.

La infección es la causa más importante de las agudizaciones. Según las evidencias publicadas, el 50-70% de las agudizaciones podrían atribuirse a infecciones respiratorias, y *Haemophilus influenzae* es la bacteria aislada con mayor frecuencia en todas las series, seguida de *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* y *Pseudomonas aeruginosa*. Las infecciones virales, particularmente los virus influenza, parainfluenza, rinovirus y adenovirus, provocan el 30% de los episodios de agudización infecciosa (tabla 1). Con frecuencia, la infección viral y bacteriana pueden coexistir, sobre todo en pacientes graves o de edad avanzada, y se ha observado que la coinfección se asocia a una mayor gravedad de la inflamación bronquial y de los síntomas, y un mayor deterioro de la función pulmonar. Por desgracia, las manifestaciones

**TABLA 1. Patógenos asociados con las agudizaciones de la EPOC.**

**Bacterias** (Responsables de hasta el 70% de las agudizaciones infecciosas)

- Responsables del 80-95% de las agudizaciones bacterianas
  - *Haemophilus influenzae*
  - *Streptococcus pneumoniae*
  - *Moraxella catarrhalis*
- Responsables del 5-20% de las agudizaciones bacterianas
  - *Staphylococcus aureus*
  - *Pseudomonas aeruginosa*
  - Gramnegativos oportunistas
  - *Mycoplasma pneumoniae*

**Virus** (Responsables del 30% de las agudizaciones infecciosas)

- Influenza
- Parainfluenza
- Rinovirus
- Coronavirus
- Virus respiratorio sincitial

Tomado de Miravittles, 2002.

clínicas no permiten identificar la causa de la agudización debido a que tanto las agudizaciones infecciosas como las no infecciosas se acompañan de una reacción inflamatoria por neutrófilos, y tanto las agudizaciones de origen viral como bacteriano se asocian con los mismos síntomas clínicos y similar respuesta inflamatoria.

Hay diversos estudios que han tratado de investigar la etiología de las agudizaciones. En una cohorte de 1.016 pacientes con EPOC grave, la infección fue la causa demostrada del 51% de las agudizaciones, mientras que la insuficiencia cardíaca fue la segunda causa, con un 26% de los casos, y en un porcentaje tan elevado como el 30% la causa fue desconocida. En un grupo de pacientes con EPOC ingresados por una agudización, la infección fue la causa en el 78%; entre ellas hasta un 25% fueron de etiología mixta viral y bacteriana. Otras causas que hay que tener en cuenta son las extrarrespiratorias y los factores ambientales como las bajas temperaturas y la polución (tabla 2).

Se ha observado que el grado de deterioro funcional respiratorio de los pacientes con EPOC puede indicar la presencia de diferentes microorganismos potencialmente patógenos en sus muestras de esputo en el curso de una agudización. En la EPOC leve-moderada, es decir, con un  $FEV_1 > 50\%$ , el cultivo de esputo es poco efectivo y en muchos casos no se aíslan microorganismos.

**TABLA 2. Diagnóstico diferencial de las agudizaciones de la EPOC.**

#### **Causas pulmonares**

- Neumonía
- Tromboembolismo pulmonar
- Neumotórax
- Derrame pleural
- Inhalación de irritantes

#### **Causas no pulmonares**

- Insuficiencia cardíaca
- Arritmias
- Incumplimiento del tratamiento
- Depresión, angustia
- Traumatismos costales o vertebrales
- Bajas temperaturas, polución ambiental

mos potencialmente patógenos, mientras que los pacientes que presentan un deterioro funcional grave, que se manifiesta por un  $FEV_1 < 50\%$ , presentan un riesgo 6 veces superior de presentar una agudización causada por *H. influenzae* o *P. aeruginosa*.

## PRONÓSTICO DE LAS AGUDIZACIONES

Diversos estudios demuestran de forma consistente una tasa de fracaso en el tratamiento ambulatorio de las agudizaciones de entre el 15 y el 26%. La identificación de los factores de riesgo de fracaso en el tratamiento ambulatorio permitiría la instauración de tratamientos más intensos y un seguimiento más estricto de los pacientes. La tabla 3 recoge los principales factores de riesgo de fracaso terapéutico identificados.

También es importante destacar la elevada prevalencia de marcadores de manejo clínico deficiente de los pacientes con EPOC agudizados. En un grupo

**TABLA 3. Factores de riesgo en las agudizaciones de la EPOC.**

### Factores de riesgo de ingreso hospitalario identificados en estudios de seguimiento<sup>a</sup>

- Alteración grave de la función pulmonar ( $FEV_1 < 35\%$ )
- Comorbilidad significativa: diabetes mellitus dependiente de insulina, insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica
- Edad avanzada (mayores de 70 años)
- Alta frecuencia de ingresos en agudizaciones previas

### Factores de riesgo de fracaso del tratamiento ambulatorio de las agudizaciones<sup>b</sup>

- Incremento en el número de visitas médicas por síntomas respiratorios (más de 3 por año)
- Incremento en el número de agudizaciones previas (más de 3 por año)
- Disnea basal moderada-grave
- Alteración grave de la función pulmonar ( $FEV_1 < 35\%$ )
- Tratamiento antibiótico inadecuado
- Utilización de oxigenoterapia domiciliaria

<sup>a</sup>Tomado de Miravittles, 2002.

<sup>b</sup>Tomado de Miravittles et al, 2000; Miravittles, 2002; Adams et al, 2000; Miravittles et al, 2001.

de pacientes graves ingresados por una agudización, se observó que un 86% no atendía programas de rehabilitación respiratoria, un 28% no había recibido vacunación antigripal, otro 28% con indicación de oxigenoterapia domiciliaria no la estaba recibiendo, un 43% realizaba mal las maniobras de administración de los inhaladores y, especialmente, que un 26% era aún fumador. Esto indica que aún queda mucho por conseguir para optimizar el manejo del paciente con EPOC grave.

## EVALUACIÓN INICIAL DEL PACIENTE CON EPOC AGUDIZADA

Ante un paciente con EPOC que presenta un incremento de su sintomatología, se debe, en primer lugar, evaluar su gravedad y la necesidad de derivar para tratamiento hospitalario. La gravedad se puede evaluar con criterios clínicos como las frecuencias respiratoria y cardíaca, la intensidad de la disnea, de la tos, y el volumen y aspecto de la expectoración. Es importante conocer la gravedad de la EPOC y la frecuencia y gravedad de las agudizaciones previas, con especial atención a la historia de ingresos hospitalarios. Un cambio en el nivel de conciencia debe alertarnos siempre acerca de la gravedad del episodio y aconsejar la derivación hospitalaria.

Los criterios de derivación para el tratamiento hospitalario se presentan en la tabla 4. Cuando el paciente llega a urgencias se debe instaurar un tratamiento con broncodilatadores de corta duración (salbutamol, ipratropio), oxígeno suplementario con control gasométrico o de saturación de  $O_2$ , corti-

**TABLA 4. Criterios de derivación para tratamiento hospitalario de una agudización de la EPOC.**

- Incremento importante en la intensidad de los síntomas, como la aparición brusca de disnea de reposo
- EPOC muy grave de base
- Aparición de nuevos síntomas (cianosis, edema periférico, etc.)
- Mala respuesta al tratamiento inicial
- Comorbilidad grave
- Arritmias de nueva aparición
- Edad avanzada (mayor de 75 años)
- Soporte familiar insuficiente

*Tomado de Pauwels, 2001.*

**TABLA 5. Tratamiento de la agudización grave en urgencias.**

- Evaluar la gravedad de los síntomas (gasometría arterial, radiografía de tórax)
- Administrar oxígeno de forma controlada y repetir la gasometría a los 30 min
- Broncodilatadores:
  - Aumentar la dosis y frecuencia
  - Combinar  $\beta_2$  agonistas y anticolinérgicos de corta duración
  - Utilizar espaciadores o nebulizadores
  - Considerar la utilización de aminofilina i.v.
- Añadir corticosteroides orales o i.v.
- Añadir antibióticos orales o i.v.
- Considerar la ventilación mecánica no invasiva
- Controlar:
  - Balance hídrico y nutrición
  - Considerar heparina subcutánea
  - Identificar y tratar procesos asociados (fallo cardíaco, arritmias, etc.)
  - Seguir cuidadosamente la evolución clínica del paciente

*i.v.: intravenoso. Tomado de Pauwels, 2001.*

costeroides, antibióticos y establecer una pauta de seguimiento clínico (tabla 5). Si aparecen signos de agravamiento o no hay respuesta al tratamiento, se debe considerar la necesidad de instaurar ventilación mecánica no invasiva según los criterios enunciados en la tabla 6. Por último, la tabla 7 muestra los criterios de ingreso en una unidad de cuidados intensivos por agudización de la EPOC.

La necesidad de tratamiento antibiótico en pacientes con agudización que requiere tratamiento hospitalario es un tema ampliamente debatido. Se acepta que los pacientes más graves que requieren ventilación mecánica deben recibir antibióticos. Recientemente, se ha demostrado que la infección es la causa de la mayoría de agudizaciones en pacientes con EPOC que precisan ingreso. Al no haber en este ámbito un signo clínico o prueba diagnóstica fiable de infección bacteriana y dada la gravedad del cuadro clínico, es mayor el riesgo que se asume al no tratar con antibióticos a un paciente infectado que el derivado de administrar antibióticos al escaso número de pacientes con agudización de causa no infecciosa. Los antibióti-

**TABLA 6. Criterios de selección y exclusión de ventilación mecánica no invasiva.**

<b>Criterios de selección (deben estar presentes al menos 2)</b>	<b>Criterios de exclusión</b>
Disnea moderada o grave con utilización de musculatura accesoria Acidosis moderada o grave (pH 7,30-7,35) e hipercapnia (PaCO <sub>2</sub> 45-60 mmHg) Frecuencia respiratoria > 25 rpm	Paro respiratorio Inestabilidad hemodinámica Somnolencia, estado mental alterado, falta de colaboración Cirugía facial o esofágica reciente Traumatismo craneofacial o anomalías nasofaríngeas Obesidad extrema

Tomado de Pauwels, 2001.

**TABLA 7. Indicaciones para el ingreso en UCI de pacientes con EPOC agudizada.**

- Disnea grave que no responde al tratamiento en urgencias
- Confusión, letargia, coma
- Hipoxemia PaO<sub>2</sub> < 50 mmHg, y/o hipercapnia PaCO<sub>2</sub> > 70 mmHg, y/o acidosis respiratoria pH < 7,30, a pesar de la administración de oxígeno o ventilación mecánica no invasiva

Tomado de Pauwels, 2001.

cos de elección serán las fluoroquinolonas como moxifloxacino (sólo disponible por vía oral) o levofloxacino, y amoxicilina-ácido clavulánico. En casos de sospecha de infección por *P. aeruginosa* (véase texto más adelante), será ciprofloxacino o un β-lactámico con actividad frente a este microorganismo.

La duración media del ingreso de los pacientes con EPOC agudizada oscila entre 7 y 10 días, y los criterios para considerar que la evolución del paciente ha sido satisfactoria y puede ser dado de alta se presentan en la tabla 8.

**TABLA 8. Criterios de alta del paciente con EPOC agudizada.**

- Requiere terapia broncodilatadora con una frecuencia inferior a cada 4 h
- El paciente puede caminar por su habitación
- Es capaz de comer y dormir sin despertares frecuentes por disnea
- Estabilidad clínica por al menos 24 h
- Estabilidad gasométrica por al menos 24 h
- El paciente o su cuidador comprende el uso correcto de la mediación
- Es posible un seguimiento adecuado
- El paciente, la familia y el médico confían en que el paciente puede salir adelante

Tomado de Pauwels, 2001.

## TRATAMIENTO AMBULATORIO DE LAS AGUDIZACIONES

La mayoría de los pacientes con EPOC agudizada van a ser tratados de forma ambulatoria; estudios realizados en atención primaria indican que menos de un 10% de las agudizaciones precisan tratamiento hospitalario.

El tratamiento ambulatorio de la agudización se basa en 3 pilares fundamentales: broncodilatadores, corticosteroides y antibióticos.

- *Broncodilatadores.* Se aumentará la dosis y frecuencia de administración de broncodilatadores de corta duración (salbutamol y/o ipratropio). Si los pacientes estaban tomando  $\beta_2$  adrenérgicos de larga duración (salmeterol o formoterol) solos o en combinación con corticosteroides inhalados, se administrará la dosis máxima recomendada: salmeterol 50  $\mu\text{g}/12$  h o formoterol 9  $\mu\text{g}/12$  h. Si el paciente estaba tomando tiotropio no se debe modificar su pauta de administración.
- *Corticosteroides.* No hay evidencia suficiente acerca de la eficacia de los corticosteroides inhalados en el tratamiento de las agudizaciones. Si el paciente los estaba tomando solos o como terapia combinada con un  $\beta$ -2 adrenérgico, se administrará la dosis máxima recomendada: fluticasona 500  $\mu\text{g}/12$  h o budesonida 320  $\mu\text{g}/12$  h. El tratamiento con glucocorticoides orales se ha mostrado eficaz en reducir la duración de los síntomas de agudización y el número de recaídas. Se reco-

mienda el tratamiento con corticoides en pacientes con un  $FEV_1 < 50\%$  del teórico en tandas de un máximo de 10-15 días a una dosis de 0,5 mg/kg/día de metilprednisolona o equivalente en una única toma diaria. Tratamientos más prolongados no han demostrado aumentar la eficacia, pero se asocian con una mayor incidencia de efectos secundarios importantes.

- **Antibióticos.** La elección razonada de un agente antimicrobiano se debe basar necesariamente en el conocimiento de la prevalencia de la resistencia antibiótica de los diferentes agentes causales en una comunidad. Para ello, es importante tener en cuenta las resistencias de los gérmenes más comunes en la agudización del paciente con EPOC, principalmente *H. influenzae* y *S. pneumoniae*, a los antimicrobianos clásicos (tabla 9). La importancia de la resistencia a la penicilina en infecciones por *S. pneumoniae* va unida al hecho de que es muy común que estas cepas presenten también resistencia a otros antimicrobianos usados en el tratamiento de la infección neumocócica como macrólidos, tetraciclinas o cotrimoxazol.

Las nuevas fluoroquinolonas presentan mayor actividad frente a *S. pneumoniae*, aunque conservan el mismo perfil de actividad frente a los otros patógenos respiratorios. Entre éstas, se hallan actualmente comercializadas en nues-

**TABLA 9. Resistencias actuales de neumococo y *Haemophilus influenzae* frente a los agentes antimicrobianos.**

	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i> *
Aminopenicilinas	32-48%	5%
Amoxicilina y ácido clavulánico	0-4%	5%
Cefalosporinas	0-18%	15-35%
Macrólidos	20-30%	18-49%

\*Válido preferentemente para los neumococos que se aíslan del árbol respiratorio. En este porcentaje sólo se incluyen las cepas que son altamente resistentes a la penicilina ( $CMI > 4 \mu\text{g/ml}$ ) según las recomendaciones del NCCLS. Hasta en un 35% de las cepas presentan una resistencia parcial. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. Vol. 2. Approved Standard M7-A5. 5th ed. Wayne, PA: NCCLS; 2000.

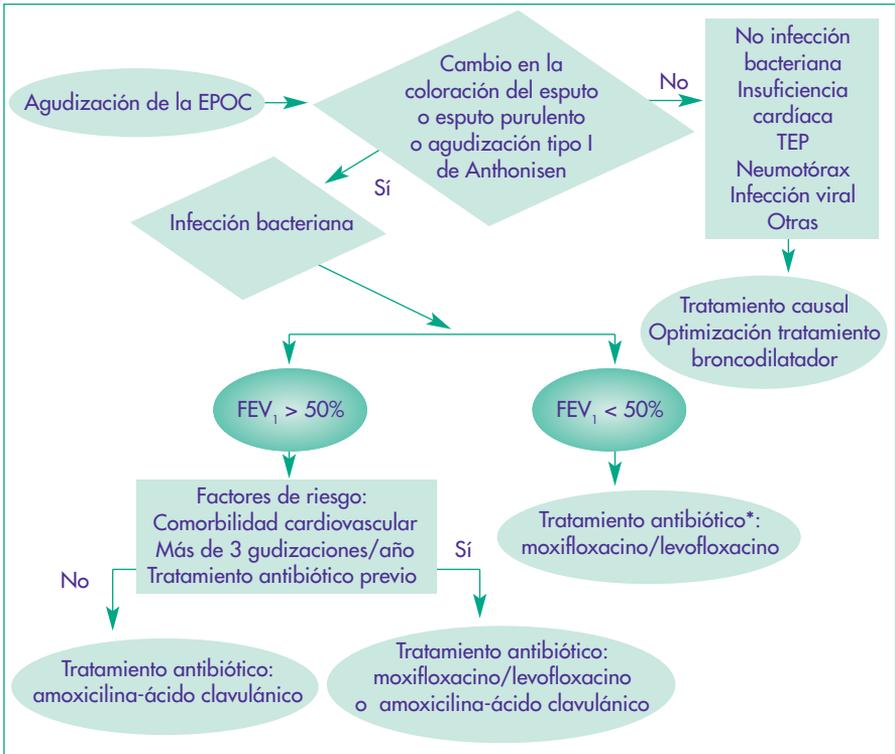
tro país levofloxacino y moxifloxacino. De estas 2, moxifloxacino es la más activa frente a neumococo, y levofloxacino se halla entre ésta y las quinolonas anteriores.

En cuanto a *H. influenzae*, conviene remarcar que la serie más amplia publicada en España en 1996 señalaba una resistencia del 25,7% frente a las penicilinas, con diferencias importantes entre los diferentes hospitales analizados, que oscilaron entre el 7,9 y el 47,9%. Actualmente, se conocen 2 mecanismos por los cuales *H. influenzae* se ha hecho resistente a los antimicrobianos clásicos. El más importante viene dado por la producción de  $\beta$ -lactamasas, aunque en los últimos tiempos está tomando fuerza un mecanismo de resistencia intrínseca no mediada por la fabricación de ninguna enzima. La resistencia intrínseca oscila en estos momentos entre el 4,6 y un poco más del 10%. Por otra parte, la resistencia a las cefalosporinas oscila entre el 0 y el 18% y a los macrólidos puede llegar a ser del 30%.

Otros conceptos que hay que tener en cuenta a la hora de priorizar un antibiótico son las tasas de erradicación bacteriológica que consiguen, la rapidez de acción y la prevención de recaídas. Si no se logra la erradicación tras el tratamiento antibiótico, hay el riesgo de provocar la perpetuación de una colonización residual en pacientes que han superado el episodio de agudización. Además, la mayor erradicación bacteriológica se acompañará de una prolongación del tiempo hasta la próxima agudización. Nuevos ensayos clínicos han demostrado que en pacientes con EPOC, el tratamiento con una fluoroquinolona como moxifloxacino se acompaña de una tasa de curación significativamente superior y una reducción significativa del riesgo de recaída. Por este motivo, en pacientes de edad avanzada con una alteración moderada o grave de la función pulmonar, las fluoroquinolonas deben ser el tratamiento antibiótico de primera línea. Estos beneficios no se han demostrado en pacientes leves, jóvenes o con bronquitis crónica sin obstrucción al flujo aéreo. En estos casos, el antibiótico de elección será amoxicilina-ácido clavulánico. Por último, las nuevas fluoroquinolonas también han demostrado una mayor rapidez de resolución de los síntomas en pacientes con EPOC y un  $FEV_1 < 50\%$ . El algoritmo de decisión del tratamiento antibiótico se presenta en la figura 1.

Por último, en pacientes graves debemos tener en cuenta la posibilidad de infección por *P.aeruginosa*, que viene determinada por el número de tandas previas de antibióticos recibidas y por una alteración funcional respiratoria con un  $FEV_1 < 50\%$  o a 1,7 l. También aumenta el riesgo de infección por

FIGURA 1. Tratamiento antibiótico de las agudizaciones de la EPOC.



\*Excepto en pacientes con factores de riesgo de infección por *Pseudomonas aeruginosa* (véase texto).

*Pseudomonas* la demostración de bronquiectasias. En estos casos, se recomienda tratamiento por vía oral con dosis altas de ciprofloxacino. Sin embargo, en estos pacientes es muy importante poder disponer de un cultivo de esputo y adecuar el tratamiento en función del resultado del antibiograma y de la evolución clínica.

## PREVENCIÓN DE LAS AGUDIZACIONES DE LA EPOC

Es conocido el impacto de las agudizaciones en la historia natural de la EPOC, así como el elevado coste social y económico que representan. Por

ello, es lógico que uno de los objetivos prioritarios del tratamiento integral del paciente con EPOC sea la prevención de las agudizaciones. Aunque no es posible prevenir totalmente estos episodios, diversas estrategias se han demostrado eficaces en la reducción de su frecuencia. En la tabla 10 se presentan estrategias útiles y algunas de eficacia cuestionada o no completamente demostrada, pero con un potencial de influir en la reducción de las agudizaciones.

**TABLA 10. Estrategias destinadas a reducir la frecuencia de agudizaciones.**

**De eficacia demostrada**

- Dejar de fumar
- Optimizar el tratamiento de la EPOC en fase estable
- Tratamiento con corticoides inhalados en pacientes con  $FEV_1 < 50\%$
- Vacunación antigripal
- Tratamiento antibiótico erradicador en las agudizaciones
- Tratamiento con corticoides orales en las agudizaciones
- Rehabilitación respiratoria
- Educación sanitaria, plan de autocuidados de la enfermedad

**De eficacia probable**

- Vacunación antineumocócica
- Inmunomoduladores

**De eficacia cuestionada**

- Antioxidantes
- Mucolíticos

## **BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA**

Adams SG, Melo J, Luther M, Anzueto A. Antibiotics are associated with lower relapse rates in outpatients with acute exacerbations of COPD. *Chest*. 2000;117:1345-52.

Álvarez F, Bouza E, García-Rodríguez JA, Mensa J, Monsó E, Picazo JJ, et al. Segundo documento de consenso sobre uso de antimicrobianos en la exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol*. 2003;39:274-82.

Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CPW, Hershfield ES, Harding GKM, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med*. 1987;106:196-204.

- Connors AF Jr, Dawson NV, Thomas C, Harrel FE Jr, Desbiens N, Fulkerson WJ, et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154:959-67.
- García JA, Baquero F, García J, Aguilar L. Antimicrobial susceptibility of 1,422 *Haemophilus influenzae* isolates from respiratory tract infections in Spain. Results of a 1-year (1996-97) multicenter surveillance study. Spanish Surveillance Group for Respiratory Pathogens. *Infection.* 1999;27:265-7.
- García-Aymerich J, Barreiro E, Farrero E, Marrades RM, Morera J, Antó JM. Patients hospitalized for COPD have a high prevalence of modifiable risk factors for exacerbation (EFRAM study). *Eur Respir J.* 2000;16:1037-42.
- Lode H, Eller J, Linnhoff A, Ioanas M. Levofloxacin versus clarithromycin in COPD exacerbations: focus on exacerbation-free interval. *Eur Respir J.* 2004;24:947-53.
- Miravittles M. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Clin Pulm Med.* 2002;9:191-7.
- Miravittles M. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. When are bacteria important? *Eur Respir J.* 2002;20 Suppl 36:9s-19.
- Miravittles M. Moxifloxacin in respiratory tract infections. *Expert Opin Pharmacother.* 2005;6:283-93.
- Miravittles M, Espinosa C, Fernández-Laso E, Martos JA, Maldonado JA, Gallego M; and Study Group of Bacterial Infection in COPD. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. *Chest.* 1999;116:40-6.
- Miravittles M, Ferrer M, Pont A, Zalacain R, Álvarez-Sala JL, Masa JF, et al. Exacerbations impair quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A two-year follow-up study. *Thorax.* 2004;59:387-95.
- Miravittles M, Guerrero T, Mayordomo C, Sánchez-Agudo L, Nicolau F, Segú JL; on Behalf of the EOLO Group. Factors associated with increased risk of exacerbation and hospital admission in a cohort of ambulatory COPD patients: a multiple logistic regression analysis. *Respiration.* 2000;67:495-501.
- Miravittles M, Murio C, Guerrero T; on Behalf of the DAFNE Study Group. Factors associated with relapse after ambulatory treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. A prospective multicenter study in the community. *Eur Respir J.* 2001;17:928-33.
- Miravittles M, Zalacain R, Murio C, Álvarez-Sala JL, Masa JF, Vereá H, et al; on Behalf of the IM-PAC study group. Speed of recovery from acute exacerbations of COPD after treatment with antimicrobials: results of a two-year study. *Clin Drug Invest.* 2003;23:439-50.
- Monsó E, Ruiz J, Rosell A, Manterola J, Fiz J, Morera J, et al. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. A study of stable and exacerbated outpatients using the protected specimen brush. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152:1316-20.
- Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, Collins D, Gross NJ, Light RW, et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 1999;340:1941-7.
- Noiura S, Marghli S, Belghith M, Besbes L, Elatrous S, Abroug F. Once daily oral ofloxacin in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation requiring mechanical ventilation: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2001;358:2020-5.

- Papi A, Bellettato CM, Braccioni F, Romagnoli M, Casolari P, Caramori G, et al. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:1114-21.
- Pauwels RA, Buist AS, Calverley PMA, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD) workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:1256-76.
- Rodríguez C, Yáñez R, Rodríguez J, Picazo JJ. Resistencia intrínseca de *Haemophilus influenzae* a los  $\beta$ -lactámicos. *Med Clin (Barc).* 1998;110 Supl 1:52-9.
- Scott S, Walker P, Calverley PMA. COPD exacerbations. 4: Prevention. *Thorax.* 2006;61:440-7.
- Seemungal TAR, Harpe-Owen R, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Detection of rhinovirus in induced sputum at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2000;16:677-83.
- 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.
- Stockley RA, O'Brien C, Pye A, Hill SL. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest.* 2000;117:1638-45.
- Thornsberry C, Sahm DF. Antimicrobial resistance in respiratory tract pathogens: results of an international surveillance study. *Chemotherapy.* 2000;46 Suppl 1:15-23.
- Wilkinson TMA, Hurst JR, Perera WR, Wilks M, Donaldson GC, Wedzicha JA. Effect of interactions between lower airway bacterial and rhinoviral infection in exacerbations of COPD. *Chest.* 2006;129:317-24.
- Wilson R, Jones P, Schaberg T, Arvis P, Duprat-Lomon I, Sagnier PP. Antibiotic treatment and factors influencing short and long term outcomes of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Thorax.* 2006;61:337-42.

## REDUCCIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO

- Dejar de fumar es hoy por hoy el único método para reducir el riesgo de desarrollar EPOC y de frenar su progresión en la mayoría de la población. Grado A.
- Un asesoramiento sobre el control del hábito tabáquico es efectivo y se debería realizar a todo fumador en cada visita al médico. Grado A.

## TRATAMIENTO DE LA EPOC ESTABLE

- La educación sanitaria desempeña un papel primordial en la mejora del estado de salud y la comprensión de la enfermedad en el paciente con EPOC. Es efectiva para cumplir algunos objetivos, como el dejar de fumar. Grado A.
- Ninguno de los fármacos existentes para tratar la EPOC ha demostrado modificar el deterioro progresivo de la función pulmonar. La farmacoterapia que se utiliza en la EPOC sirve para disminuir síntomas y/o complicaciones. Grado A.
- Los broncodilatadores son los fármacos principales en el manejo sintomático de la EPOC. Grado A.
- Los broncodilatadores más importantes son los  $\beta_2$  agonistas, los anticolinérgicos, la teofilina y su combinación. Grado A.
- El tratamiento regular con broncodilatadores de acción prolongada está más indicado que con broncodilatadores de acción corta, por ser más efectivo aunque es más caro. Grado A.
- El efecto de la teofilina sobre la función muscular inspiratoria no está claro que refleje cambios en los volúmenes dinámicos pulmonares o que sea debido al efecto primario sobre el músculo. Grado B.
- La toxicidad de las teofilinas es dosis-dependiente y los efectos terapéuticos aparecen cuando se alcanzan dosis cercanas a la toxicidad. Grado A.
- La combinación de glucocorticoides inhalados al tratamiento broncodilatador es apropiado en pacientes con EPOC sintomáticos, con un  $FEV_1 < 50\%$  (estadios III y IV) y exacerbaciones de repetición. Grado A.
- Se deben evitar los glucocorticoides sistémicos, por los importantes efectos adversos que presentan. Grado A.
- La vacuna antigripal reduce la gravedad de las agudizaciones de la EPOC. Grado A.

- Se recomienda la vacunación antineumocócica a todos los pacientes mayores de 65 años. Grado B.

## TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

### Rehabilitación respiratoria

- Todos los pacientes con EPOC se benefician de programas de ejercicio físico, con una mejoría de la tolerancia al ejercicio y de la disnea y la fatiga. Grado A.
- La rehabilitación respiratoria es una de las herramientas más eficaces para los pacientes con EPOC. Grado A.
- La rehabilitación respiratoria mejora la capacidad para el ejercicio y la calidad de vida relacionada con la salud. Grado A.
- La rehabilitación respiratoria reduce la intensidad percibida de la disnea, la ansiedad y la depresión asociada a la EPOC, el número de hospitalizaciones y los días de estancia hospitalaria. Grado A.
- El entrenamiento de las extremidades inferiores consigue mejorar la disnea, la capacidad de esfuerzo y la calidad de vida relacionada con la salud. Grado A.
- Los ejercicios de fuerza y resistencia de los miembros superiores mejoran la función de los grupos musculares de uso habitual en las actividades más simples de la vida cotidiana. Grado B.
- La rehabilitación respiratoria mejora la supervivencia. Grado C.
- Los ejercicios de músculos respiratorios son beneficiosos, especialmente combinados con el ejercicio general. Grado C.
- La educación, la fisioterapia y el soporte social son útiles en el tratamiento integral de los pacientes con EPOC. Grado C.

### Oxigenoterapia

- La oxigenoterapia a largo término (> 15 h/día) mejora la supervivencia en pacientes con insuficiencia respiratoria crónica y tiene un impacto beneficioso sobre la presión arterial pulmonar, la policitemia, la capacidad de ejercicio, el funcionamiento pulmonar y la actividad intelectual. Grado A.

- La oxigenoterapia a largo plazo (> 15 h/día) en pacientes con EPOC está indicada en presencia de  $\text{PaO}_2 \leq 55$  mmHg o saturación de oxígeno  $\leq 88\%$ , con o sin hipercapnia, o bien cuando la  $\text{PaO}_2$  está entre 55-60 mmHg, y existen datos de hipoxia tisular. Grado A.

### Ventilación mecánica no invasiva

- No hay evidencia que avale el uso de la ventilación mecánica no invasiva (VMNI) en el tratamiento convencional de los pacientes con EPOC estable. Grado B.
- En algunos subgrupos de pacientes (en aquellos en los que la oxigenoterapia continua domiciliaria provoca hipoventilación claramente sintomática, siempre que se haya descartado un síndrome de apnea del sueño asociado a la EPOC) puede estar indicada la VMNI. Grado D.

### Tratamiento quirúrgico

- La bullectomía en pacientes cuidadosamente seleccionados es un procedimiento efectivo que reduce la disnea y mejora la función pulmonar. Grado C.
- La cirugía de reducción de volumen pulmonar es todavía un procedimiento paliativo experimental. Grado C.

## TRATAMIENTO DE LAS EXACERBACIONES

- La infección del árbol traqueobronquial es la causa más importante de agudización en pacientes con EPOC. Grado A.
- Otras causas que hay que tener en cuenta son las extrarrespiratorias y los factores ambientales, como las bajas temperaturas y la contaminación ambiental. Grado B.
- Los broncodilatadores inhalados (especialmente  $\beta_2$  agonistas y/o anticolinérgicos), la teofilina y los glucocorticoides sistémicos, preferiblemente por vía oral, son tratamientos eficaces en las exacerbaciones de la EPOC. Grado A.
- Los pacientes con EPOC con exacerbación y signos clínicos de infección aérea (aumento de la expectoración y cambio del color del esputo, con o sin fiebre) se benefician de tratamiento antibiótico. Grado B.
- En las exacerbaciones, si aparecen signos de agravamiento o no hay respuesta al tratamiento, la ventilación mecánica no invasiva disminuye

la necesidad de ventilación mecánica invasiva y la intubación, mejora la gasometría y reduce la mortalidad intrahospitalaria y la estancia hospitalaria. Grado A.

## DESCRIPCIÓN DE LOS NIVELES DE EVIDENCIA

Nivel de evidencia	Fuente de la evidencia	Definición
A	Trabajos prospectivos, aleatorizados, controlados. Abundantes fuentes de datos	La evidencia es de trabajos bien diseñados. Requiere suficiente número de estudios que engloben a una muestra suficientemente grande de individuos
B	Trabajos prospectivos, controlados, pero con limitada fuente de datos	La evidencia es de trabajos de intervención que incluyen sólo a un número limitado de pacientes, o de subgrupos de trabajos prospectivos y aleatorizados. El grado B se otorga cuando hay pocos estudios aleatorizados, son pequeños en tamaño, o se han tomado de una población que es distinta de la población diana de la recomendación, o cuyos resultados son inconsistentes
C	Estudios no aleatorizados. Estudios observacionales	La evidencia procede de los resultados de estudios no controlados o no aleatorizados o de estudios observacionales
D	Opinión de expertos	El grado se otorga sólo en casos donde la recomendación no se apoya en literatura médica suficiente sino en la experiencia clínica y en el conocimiento de expertos y no en ninguno de los criterios anteriores



S795