

Gómez Marquez, Hugo*; López Soto, Asunción**; García Alvarez-Eire, Genoveva Marimar***

* Servicio de Neumología.

** Servicio de Medicina Interna

*** Servicio de Alergología

ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA (EPOC)

DEFINICIÓN

La EPOC es una enfermedad prevenible y tratable caracterizada por la existencia de una limitación al flujo aéreo poco reversible, generalmente progresiva y que se asocia con una respuesta inflamatoria pulmonar anormal a partículas o gases nocivos.

ETIOLOGÍA

El factor de riesgo más importante es el tabaco, suponiendo un 80 – 90% del riesgo de desarrollar EPOC (tabla I).

Tabla I. Factores de riesgo para el desarrollo de EPOC.

FACTORES DE RIESGO	
Exposición a partículas inhaladas	Humo de tabaco Exposición ocupacional a polvos orgánico e inorgánicos, y gases químicos Contaminación ambiental en espacios abiertos y cerrados
Factores genéticos	Enfermedad poligénica Déficit alfa ₁ -antitripsina
Otros factores	Edad Sexo Desarrollo pulmonar (embarazo e infancia) Infecciones respiratorias de repetición Status socioeconómico Estado nutritivo Comorbilidad

PATOGENIA Y FISIOPATOLOGÍA

Se producen cambios patológicos en las vías aéreas centrales y periféricas, el parénquima pulmonar y la vasculatura pulmonar que consisten en la presencia de un proceso inflamatorio crónico y en las alteraciones estructurales resultantes de las continuas lesiones y reparaciones. Ver en tabla II las diferencias con el asma.

Tabla II. Diferencias entre EPOC y asma bronquial.

	EPOC	ASMA
Función pulmonar: obstrucción del flujo aéreo	Fija, irreversible y progresiva	Variable y reversible en el asma leve y moderado. Fija e irreversible en el asma severo con importante remodelación de las vías aéreas
Respuesta broncodilatadora Respuesta a los esteroides Reversibilidad del pico flujo	< 15%	> 15%
Macroscópica postmortem	Exceso de moco Enfermedad de vías respiratorias pequeñas. Enfisema: agujeros	Hiperinflación y obstrucción de las vías aéreas en la muerte asmática
Espustos	Neutrófilos y macrófagos Ratio 2 : 1 (normal: 1 : 2)	Eosinofilia Cuerpos de Creola Cristales de Charcot-Leyden Espirales de Curschmann

Remodelado	Fibrosis en los bronquiolos Destrucción de alvéolos	Hipertrofia del músculo liso y fibrosis en la enfermedad avanzada
Glándulas bronquiales	Agrandamiento prominente y aumento de la glucoproteína ácida en la bronquitis crónica	Agrandamiento moderado
Infiltrado celular	Células TCD8 ⁺ Neutrófilos Macrófagos	Células TCD4 ⁺ Eosinófilos Mastocitos

La hipertensión pulmonar aparece en el EPOC avanzado, consecuencia del proceso inflamatorio pulmonar y de la vasoconstricción inducida por la hipoxia. Puede conducir a hipertrofia de ventrículo derecho e insuficiencia cardíaca derecha. Entre los efectos sistémicos está la pérdida y debilidad de la masa muscular esquelética. Además son más frecuentes osteoporosis, anemia crónica y depresión y un aumento del riesgo cardiovascular.

EPIDEMIOLOGÍA

En España según los estudios IBERCOP y EPI-SCAN, la prevalencia es del 9,1% y 10,2%, respectivamente, siendo en hombres 15,1% y en mujeres 5,6%. En ambos estudios se constata un número elevado de pacientes previamente no diagnosticados.

La morbilidad aumenta con la edad y es mayor en hombres que en mujeres. Se estima que llegará a ser la tercera causa de muerte global en 2020. En España representa la quinta causa de defunción. A diferencia de EE.UU en Europa y España se observa un descenso de la mortalidad, aunque se observa un aumento de la mortalidad en mujeres.

DIAGNOSTICO

El diagnóstico se realiza mediante una *espirometría* (tabla III). Se deben descartar otras patologías (tabla IV) y valorar el grado de disnea (tabla V). Si FEV1 < 50% o existen signos de insuficiencia respiratoria o insuficiencia cardíaca se aconseja gasometría arterial. Si debuta antes de los 45 años o si hay historia familiar de EPOC, determinar alfa₁-antitripsina.

Tabla III. Diagnóstico inicial en la EPOC.

Tabla IV. Diagnóstico diferencial de la EPOC.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	
Patologías frecuentes.	Menos frecuentes
<ul style="list-style-type: none"> • Asma. • Bronquiectasias. • Insuficiencia cardíaca congestiva. • Carcinoma bronquial. 	<ul style="list-style-type: none"> • Bronquiolitis obliterante. • Displasia broncopulmonar.

Tabla V. Escala de disnea de MRC (Medical Research Council).

GRADO	DIFICULTAD RESPIRATORIA
0	No disnea, salvo ejercicio intenso
1	Disnea al apresurarse o subir cuestas
2	Necesidad de descansar en llano siguiendo el propio paso o mantener el de personas de su misma edad.
3	Es preciso descansar a los 100m o a pocos minutos de andar en llano.
4	Disnea que impide salir de casa o vestirse.

VALORACIÓN DE LA GRAVEDAD.

La clasificación propuesta por la GOLD es la más utilizada y establece 4 estadios en función del FEV1 postbroncodilatación (tabla VI).

Tabla VI. Clasificación de la EPOC según GOLD.

ESTADIO	FEV1/FVC	FEV1
I. Leve	<0,70	≥80%
II. Moderado	<0,70	50≤FEV1<80%
III. Grave	<0,70	30≤FEV1<50%
IV. Muy grave	<0,70	FEV1<30% o < 50% con insuficiencia respiratoria

Se han propuesto la utilización de índices multidimensionales que proporcionan una mejor valoración de la severidad:

- BODE: IMC (índice masa corporal), FEV1, Disnea, Capacidad de ejercicio (test 6 minutos) (Tabla VII).

- BODEX: incluye además el número de exacerbaciones.

- ADO: edad, disnea, obstrucción.

Tabla VII. Puntuación para obtención del índice BODE.

PUNTOS	0	1	2	3
FEV1	> 65	50-64	36-49	<36
Test 6´(distancia en metros)	>350	250-349	150-249	<150
Disnea (escala MRC)	0-1	2	3	4
IMC	>21	< 21		

TRATAMIENTO

A. Tratamiento en fase estable

1. *Tabaco*. El abandono del hábito tabáquico constituye la intervención más importante para evitar el deterioro funcional del paciente con EPOC.

2. *Broncodilatadores (BD)*. Los *BD de acción corta* (bromuro ipratropio y agonistas beta-2 de acción corta (ABAC)) son fármacos eficaces en el control rápido de los síntomas y se recomienda su empleo a demanda.

Los *BD de acción prolongada* (salmeterol, formoterol y bromuro de tiotropio), deben utilizarse en pacientes que precisan tratamiento de forma regular porque reducen los síntomas y mejoran la calidad de vida.

Las *metilxantinas* producen una mejoría clínica y espirométrica leve. Son fármacos de segunda línea.

3. *Glucocorticoide inhalados (GI)*. Reducen la inflamación de la vía aérea, el remodelado, el número de exacerbaciones, y producen un incremento en el FEV1 y mejoran la calidad de vida. La combinación de GI y BD acción prolongada en EPOC moderada y grave, produce una mejoría de la función pulmonar y los síntomas, y una reducción mayor de las exacerbaciones.

4. *Inhibidores de fosfodiesterasa-4 (PDE-4)*. El *Roflumilast* y *Cilomilast* han demostrado mejorar a corto plazo la función pulmonar, la calidad de vida, y en algunos casos, la frecuencia de exacerbaciones, si bien no han conseguido detener el declive progresivo del FEV1. Indicados en pacientes con EPOC moderada-severa, fenotipo bronquítico crónico y frecuentes exacerbaciones.

5. *Alfa₁- antitripsina*. Indicado en pacientes con *fenotipo homocigoto PiZZ* que cursan con enfisema pulmonar y niveles séricos bajos de esta enzima

6. *Vacunación*. Se aconseja la vacunación antigripal y neumocócica.

7. *Oxigenoterapia continua domiciliaria (OCD)*. Aumenta la supervivencia de los pacientes con EPOC grave e insuficiencia respiratoria. Indicada en caso de PaO₂ < 55 mm Hg, o entre 55 - 60 mm Hg, cuando se acompaña de poliglobulia o de signos de insuficiencia cardiaca derecha, respirando aire ambiente a nivel del mar.

8. *Rehabilitación respiratoria*. Mejora la disnea, capacidad de ejercicio y calidad de vida, disminuyendo la utilización de los servicios sanitarios y los ingresos hospitalarios; es coste-efectiva y mejora el índice BODE. Se debe recomendar a todo paciente con EPOC que tras tratamiento optimizado siga estando limitado por la disnea para realizar sus actividades cotidianas

9. *Ventilación mecánica no invasiva domiciliaria (VMNI)*. En la EPOC estable sólo ha demostrado un ligero beneficio en algunos estudios controlados y no existen suficientes evidencias para recomendar su utilización.

B. Tratamiento del EPOC agudizado

Se potenciará el tratamiento con *BD de acción corta*, la antibioticoterapia y los *corticoides* por vía sistémica en la agudización moderada-grave (tabla VIII).

Tabla VIII. Tratamiento de las exacerbaciones del paciente EPOC.

<p>EPOC leve o moderada (Tratamiento extrahospitalario)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mantener el tratamiento habitual. • Optimizar el tratamiento por vía inhalatoria con BD de acción corta. • Anticolinérgico (bromuro de ipratropio hasta 0,12 mg/4-6 horas) y/o agonista beta-2 de acción corta (salbutamol hasta 0,6 mg o terbutalina hasta 1 mg/4-6 horas). • Antibioticoterapia, si además de disnea hay aumento de la expectoración y/o esputo purulento. • Considerar la administración de glucocorticoides (40 mg/día de prednisona durante un máximo de 10 días en dosis descendentes). • Valorar la evolución a las 72 horas.
<p>EPOC grave o EPOC leve/moderada sin mejoría en 72 horas (Tratamiento hospitalario)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Optimizar el tratamiento BD por vía inhalatoria: incrementar dosis anticolinérgico (bromuro de ipratropio hasta 1 mg o agonista beta-2 de acción corta hasta 10 mg), considerando el empleo de nebulizador. El uso adicional de teofilina intravenosa no determina una mejoría clínica. • Antibióticoterapia, si además de disnea hay aumento de la expectoración y/o esputo purulento, considerando la posibilidad de infección por <i>P. aeruginosa</i>. • Glucocorticoides por vía sistémica (40 mg/día de prednisona durante un máximo de 10 días en dosis descendentes). • Oxigenoterapia, cuando el paciente presente insuficiencia respiratoria. • Diuréticos, si el paciente presenta signos de insuficiencia cardíaca derecha. • Valorar el ingreso hospitalario cuando no se obtenga mejoría en las 12 horas inmediatas. • Considerar la ventilación mecánica, cuando la exacerbación curse con: <ul style="list-style-type: none"> - Deterioro gasométrico mantenido - Disminución del nivel de consciencia o confusión

ASMA BRONQUIAL

DEFINICIÓN

Enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias, en cuya patogenia intervienen diversas células y mediadores de la inflamación, condicionada en parte por factores genéticos y que cursa con hiperrespuesta bronquial y una obstrucción variable al flujo aéreo, total o parcialmente reversible, ya sea por la acción medicamentosa o espontáneamente.

PATOGENIA y FISIOPATOLOGÍA

Las diferencias con la EPOC se pueden observar en la tabla II. Diversos factores desencadenantes de la exacerbación asmática se recogen en la tabla IX.

Tabla IX. Factores desencadenantes de exacerbación asmática.

Factores Directos

<ul style="list-style-type: none"> • Infección viral respiratoria • Contaminantes atmosféricos • Alérgenos • Tabaco • Frío y humedad
Factores Indirectos
<ul style="list-style-type: none"> • Ejercicio físico • Fármacos • Alérgenos y aditivos alimentarios • Sinusitis • Menstruación • Embarazo • Reflujo gastroesofágico • Tormentas e inversión térmica

DIAGNÓSTICO

La *espirometría* es la prueba diagnóstica de primera elección (Figura 1). La obstrucción se define como un *cociente FEV1/FVC* $< 0,7$. Un FEV1 reducido confirma la obstrucción, ayuda a establecer su gravedad e indica un mayor riesgo de exacerbaciones. Se debe realizar prueba broncodilatadora, considerándose respuesta positiva un *aumento del FEV1* $\geq 12\%$ y ≥ 200 ml respecto al valor basal o un *aumento del flujo espiratorio máximo (PEF)* > 60 l/min o $\geq 20\%$. La variabilidad o fluctuación excesiva de la función pulmonar a lo largo del tiempo resulta esencial para el diagnóstico y control del asma; una variabilidad del PEF mayor del 20% resulta diagnóstica de asma.

La *fracción de óxido nítrico exhalado (FENO)* es una medición no invasiva de la inflamación eosinofílica de las vías aéreas. Su límite superior de la normalidad se sitúa entre 20 y 30 ppb. Alcanza una elevada sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de asma en no fumadores que no utilizan GI, especialmente si se asocia a un FEV1 reducido. Sin embargo, un valor normal de FENO no excluye el diagnóstico de asma, especialmente en personas no atópicas.

Considerar la provocación bronquial inespecífica (*test de metacolina*) en caso de duda tras las pruebas previas.

Figura 1. Algoritmo diagnóstico de Asma (GEMA 2009).

TRATAMIENTO

El objetivo principal es lograr y mantener el control de la enfermedad lo antes posible, además de prevenir las exacerbaciones y la obstrucción crónica al flujo aéreo y reducir la mortalidad.

Los pilares fundamentales del tratamiento del asma son:

1. *Educación sanitaria.* El conocimiento de la enfermedad, establecer un plan de autocuidados y mantener un control evolutivo.
2. *Prevención.* Medidas de control ambiental, encaminadas a evitar factores desencadenantes.
3. *Tratamiento:* tratamiento farmacológico e inmunoterapia.

3.1. TRATAMIENTO FARMACOLOGICO

Los *medicamentos de mantenimiento* incluyen GI o sistémicos, antileucotrienos, agonistas β_2 de acción prolongada (ABAP), teofilina de liberación retardada y anticuerpos monoclonales anti-IgE (omalizumab).

Los *medicamentos de alivio o rescate* se utilizan a demanda para tratar o prevenir de forma rápida la broncoconstricción e incluyen los ABAC inhalados (de elección) (tabla X) y los anticolinérgicos (AC) inhalados (bromuro de ipratropio).

Tabla X. Características de los agonistas beta-2 adrenérgicos.

	Cantidad por inhalación (µg)	Tiempo de efecto (min)
Fármaco	Inhalador Polvo seco presurizado	Inicio Máximo Duración
Acción corta Salbutamol Terbutalina	100 100 - 500	3-5 60-90 180-360 3-5 60-90 180-360
Acción larga Formoterol Salmeterol	12 4,5-9-12 25 50	3-5 60-90 660-720 20-45 120-240 660-720

El tratamiento se ajusta de manera escalonada, aumentando o disminuyendo el tratamiento para mantener el control (Figura 2). El tratamiento de elección son los GI solos o asociados a ABPA. Los ABAP nunca deben utilizarse en monoterapia. En los casos de asma alérgica mal controlada con dosis altas de GI y ABAP se puede añadir el anticuerpo monoclonal anti-IgE (omalizumab). Considerar la adición de glucocorticoides orales si persiste asma mal controlada. La dosis equipotente de los GI más utilizados se muestra en la tabla XI.

Tabla XI. Dosis equipotentes de glucocorticoides inhalados.

Fármaco	Dosisbaja (µg/día)	Dosis media(µg/día)	Dosis alta (µg/día)
Beclometasona dipropionato	200-500	501-1000	1001-2000
Budesonida	200-400	401-800	801-1600
Fluticasona	100-250	251-500	501-1000
Ciclesonida	80-160	161-320	321-1280
Mometasona furoato	200-400	401-800	801-1200

Figura 2. Escalones terapéuticos en el tratamiento del asma.

3.2. INMUNOTERAPIA CON ALERGENOS

La inmunoterapia por vía subcutánea o sublingual, con vacunas de alérgenos es un tratamiento eficaz para el asma alérgica bien controlada con niveles bajos o medios de tratamiento farmacológico (escalones terapéuticos 2 - 4). Para iniciar este tratamiento es necesario demostrar una sensibilización mediada por IgE frente al aeroalérgeno responsable de la clínica del paciente, y se deben emplear extractos bien caracterizados y estandarizados.

3.3. TRATAMIENTO DE LA EXACERBACION ASMÁTICA

El objetivo inmediato del tratamiento de una crisis es preservar la vida del paciente revirtiendo la obstrucción al flujo aéreo y la hipoxemia, si está presente, de la forma más rápida posible. Posteriormente, es importante instaurar o revisar el tratamiento previo para prevenir nuevas crisis. La figura 2 y la tabla XII muestran el tratamiento farmacológico que se debe emplear según la gravedad y las dosis habitualmente recomendadas.

Tabla XII. Fármacos y dosis empleados en el tratamiento de la exacerbación asmática.

Grupos terapéuticos	Fármacos	Dosis
Agonistas β_2 adrenérgicos inhalados	Salbutamol o terbutalina Formoterol	- 4-8 pulsaciones (100 µg/pulsación) c/10- 15 min (IP + cámara). - 2,5-5,0 mg c/20 min (NEB intermitente) - 10-15 mg/h (NEB continua) - 24-36 µg (Turbuhaler)
Agonistas β_2 adrenérgicos sistémicos	Salbutamol	- 200 µg i.v en 20 min, seguido por 0,1- 0,2 µg/Kg/min.
Anticolinérgicos	Bromuro de ipratropio	- 4-8 pulsaciones (18 µg/pulsación) c/10-15 min (IP + cámara). - 0,5 mg c/20 min (NEB intermitente)
Glucocorticoides sistémicos	Prednisona Metilprednisolona Hidrocortisona	- 20-40 mg c/12h (vo) - 40-60 mg c/8h (iv) -100-200 mg c/6h (iv)

Glucocorticoides inhalados	Fluticasona Budesonida	- 2 pulsaciones (250 µg /pulsación) c/10- 15 min (IP + cámara) - 800 µg c/20 min (NEB)
Sulfato de magnesio sistémico		- 2 g a pasar en 20 min (iv)
Sulfato de magnesio inhalado		- 145-384 mg en solución isotónica (NEB)
Aminofilina		- 6 mg/kg a pasar en 30 min seguido por 0,5-0,9 mg/kg/h.

IP: inhalador presurizado; NEB: nebulizado; vo: vía oral; iv: vía intravenosa; c/: cada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD. Revised 2011. Disponible en: <http://www.goldcopd.org>
2. Guía de práctica clínica de diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. SEPAR-ALAT, 2009. Disponible en <http://www.separ.es>
3. Guía española para el manejo del asma (GEMA). SAIC, SEPAR, SEORL PCF, semFYC, SEMERGEN, SEMG, GRAP, SEICAP, SENP. 2009. Disponible en <http://www.gemasma.com>
4. Rodrigo GJ, Plaza V, Bardagí S, et al. Guía ALERTA 2. América Latina y España: Recomendaciones para la prevención y tratamiento de la exacerbación asmática. Arch Bronconeumol 2010; 46(supl 7): 2 – 20.