

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 <sub>1</sub> -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 <sup>+</sup> Neutrófilos Macrófagos	Células TCD4 <sup>+</sup> 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 alfa<sub>1</sub>-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"> <li>• Asma.</li> <li>• Bronquiectasias.</li> <li>• Insuficiencia cardíaca congestiva.</li> <li>• Carcinoma bronquial.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bronquiolitis obliterante.</li> <li>• Displasia broncopulmonar.</li> </ul>

**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. *Alfa<sub>1</sub>- 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 PaO<sub>2</sub> < 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><b>EPOC leve o moderada (Tratamiento extrahospitalario)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mantener el tratamiento habitual.</li> <li>• Optimizar el tratamiento por vía inhalatoria con BD de acción corta.</li> <li>• 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).</li> <li>• Antibioticoterapia, si además de disnea hay aumento de la expectoración y/o esputo purulento.</li> <li>• Considerar la administración de glucocorticoides (40 mg/día de prednisona durante un máximo de 10 días en dosis descendentes).</li> <li>• Valorar la evolución a las 72 horas.</li> </ul>
<p><b>EPOC grave o EPOC leve/moderada sin mejoría en 72 horas (Tratamiento hospitalario)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> <li>• Antibióticoterapia, si además de disnea hay aumento de la expectoración y/o esputo purulento, considerando la posibilidad de infección por <i>P. aeruginosa</i>.</li> <li>• Glucocorticoides por vía sistémica (40 mg/día de prednisona durante un máximo de 10 días en dosis descendentes).</li> <li>• Oxigenoterapia, cuando el paciente presente insuficiencia respiratoria.</li> <li>• Diuréticos, si el paciente presenta signos de insuficiencia cardíaca derecha.</li> <li>• Valorar el ingreso hospitalario cuando no se obtenga mejoría en las 12 horas inmediatas.</li> <li>• Considerar la ventilación mecánica, cuando la exacerbación curse con: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Deterioro gasométrico mantenido</li> <li>- Disminución del nivel de consciencia o confusión</li> </ul> </li> </ul>

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

## 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  $\geq 200$  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  $\beta_2$  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)
<b>Fármaco</b>	Inhalador Polvo seco presurizado	Inicio Máximo Duración
<b>Acción corta</b> Salbutamol Terbutalina	100 100 - 500	3-5 60-90 180-360 3-5 60-90 180-360
<b>Acción larga</b> 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 $\beta_2$ 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 $\beta_2$ 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.