

Nuevos avances en el tratamiento de la EPOC

Echave-Sustaeta JM*
Villena Garrido MV*
Pérez González V*

RESUMEN

■ La enfermedad pulmonar obstructiva crónica es actualmente la cuarta causa de morbilidad y mortalidad en el mundo desarrollado, y afecta al 9,1% de la población general con edades comprendidas entre los 40 y los 69 años. El tabaco es el factor de riesgo más importante para su desarrollo, y el abandono del mismo es la forma más efectiva de reducir el riesgo de desarrollar la enfermedad y de frenar su progresión. Ninguna de las medicaciones existentes ha demostrado modificar el progresivo deterioro de la función pulmonar, por lo que su objetivo será disminuir los síntomas y las complicaciones. En los pacientes con disnea episódica se recomienda emplear un beta-2-agonista de rápido inicio de acción a demanda, mientras que en aquellos con disnea estable se debe empezar con un broncodilatador pautada, bien el bromuro de ipratropio o un beta-2-agonista de larga semivida, asociando ambos si la mejoría es insuficiente.

PALABRAS CLAVE: EPOC. Tratamiento.

Inf Ter Sist Nac Salud 2002; 26: 34-43.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) puede definirse como una enfermedad producida por una combinación variable de enfermedad de la pequeña vía aérea (bronquiolitis obstructiva) y de destrucción del parénquima pulmonar (enfisema), caracterizada por una limitación al flujo aéreo (disminución del FEV₁ y de la relación FEV₁/FVC) que no es totalmente reversible, puede acompañarse de hiperreactividad bronquial y habitualmente es progresiva.

La EPOC es un *problema de salud pública* de gran importancia. En España origina, aproximadamente un 10-12% de las consultas de medicina primaria y un 35-40% de las de neumología, ocasiona un 35% de las incapacidades laborales definitivas y un 7% de los ingresos hospitalarios siendo actualmente la cuarta causa de morbilidad y mortalidad en el mundo desarrollado^{1,2}. La mayor parte del coste de la EPOC es debido a la asistencia hospitalaria (41%), seguido del

ABSTRACT

■ Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is the forth-leading cause of chronic morbidity and mortality in developing countries. Its prevalence is about 9,1% of the general population between 40 and 69 years. Cigarette smoking in the mayor known risk factor, and smoking cessation is the single most effective way to reduce the risk of developing COPD and stop its progression. None of the existing medications for COPD has been shown to modify the long-term decline in lung function that is the hallmark of this disease, therefore, pharmacotherapy is used to decrease symptoms and complications. On the patients with episodic dyspnea the recommendation is a beta-2-agonist on as-needed basis, and the patients with regular dyspnea should use a bronchodilator on a regular basis, ipratropium bromide or a long acting beta-2-agonist. If the improve is not enough, the best is to combine both drugs.

KEY WORDS: COPD. Treatment.

gasto farmacéutico (36,6%), siendo la gravedad de la enfermedad el factor que más influye en el coste.

El estudio *epidemiológico* de la EPOC en España³ (IBERPOC) ha demostrado que en nuestro medio la prevalencia en la población general con edades comprendidas entre los 40 y los 69 años es del 9,1%, y que puede llegar al 40% en el grupo de varones fumadores de más de 30 paquetes/año y con edades comprendidas entre 60 y 69 años. Además, sólo el 22% de los pacientes identificados habían sido diagnosticados previamente.

El 90% de los pacientes con EPOC son fumadores, y el *tabaco* se considera el *factor de riesgo más importante* para el desarrollo de la enfermedad. Sin embargo, hay alrededor de un 10% de pacientes con EPOC que no son fumadores, y sólo alrededor del 20% de los fumadores desarrolla una EPOC, por lo que factores genéticos y otros factores ambientales⁴ deben desarrollar un papel, aunque de mucha menor importancia que el tabaco. Recientemente se ha definido la EPOC como la presencia de obstrucción crónica y poco reversible al flujo aéreo causada, principalmente por una reacción inflamatoria frente al humo del tabaco⁵.

* Facultativo especialista de área. Servicio de Neumología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

DIAGNÓSTICO Y MONITORIZACIÓN DE LA ENFERMEDAD

El diagnóstico de EPOC debe sospecharse en todo paciente fumador que tiene síntomas de tos, expectoración y/o disnea, y debe confirmarse con la realización de una espirometría, que muestre una relación $FEV_1/FVC < 70\%$ mantenida a lo largo del tiempo. Las manifestaciones clínicas más características de la EPOC suelen aparecer a partir de los 45-50 años de edad. Para el diagnóstico de la EPOC, la *espirometría* es la prueba de referencia, siendo la forma más estandarizada, reproducible y objetiva de medir la obstrucción al flujo aéreo^{1,2,5}.

Los pacientes deben ser identificados antes de los estadios finales de la enfermedad, cuando la incapacidad es muy importante. Para esto es muy útil concienciar a pacientes y médicos que la tos, la expectoración, y especialmente la disnea no son síntomas triviales, y ante su presencia debería realizarse un diagnóstico apropiado¹. No hay dudas que el FEV_1 es un excelente marcador de salud general, y queda un largo camino para concienciar a la población general que al igual que se preocupan por conocer su peso, su presión arterial y su valor de colesterol, el conocimiento de su función pulmonar les puede aportar una información muy valiosa sobre su estado de salud⁶.

Si el diagnóstico de la EPOC exige la realización de una espirometría, ésta también sirve para establecer su gravedad, que viene definida por el valor del FEV_1 , expresado como porcentaje del valor de referencia. Se han definido varios límites, que siempre son relativamente arbitrarios, (tabla I).

El FEV_1 es el mejor factor de predicción de la expectativa de vida, de la tolerancia al ejercicio y del riesgo operatorio. Es probable que en el futuro para la graduación de la gravedad de la EPOC se utilicen clasificaciones multidominio que incluyan la percepción de los síntomas, la capacidad de esfuerzo, las alteraciones gasométricas y la presencia de alteraciones nutricionales⁷.

En el momento del diagnóstico es recomendable realizar una serie de *pruebas complementarias*^{1,2}: *espirometría* con prueba broncodilatadora; *radiografía de tórax*; *gasometría arterial basal*, recomendada en los pacientes con enfermedad moderada-grave, disnea moderada-intensa, hematocrito superior al 55%, signos de hipertensión pulmonar, insuficiencia cardíaca derecha y cianosis; *determinación de α_1 -antitripsina*, en pacientes que desarrollan una EPOC con menos de 45 años, con una fuerte historia familiar o cuando se

TABLA I
GRAVEDAD DE LA EPOC SEGÚN EL FEV_1

Estadio	SEPAR	ERS	Estadio	ATS	GOLD
			0		Bronquitis crónica, FEV_1 normal
Leve	>60	≥ 70	I	>50	>80
Moderada	40-59	50-69	IIA	35-49	50-79
Grave	<40	<50	IIB		30-49
			III	<35	<30 ó presencia de insuficiencia respiratoria o signos de insuficiencia cardíaca derecha

SEPAR: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica
ERS: European Respiratory Society.
ATS: American Thoracic Society.
GOLD: Global Obstructive Lung Disease.

acompaña de bronquiectasias; y *electrocardiograma*. La realización de otras pruebas de función respiratoria más complejas (difusión alveolo-capilar de CO, volúmenes pulmonares estáticos, etc.) sólo debe realizarse en casos seleccionados⁵.

Debe recordarse que la EPOC es una enfermedad progresiva, en la que es necesario un *seguimiento periódico* para monitorizar la progresión de la misma y detectar la aparición de complicaciones (tabla II). La frecuencia de las visitas en el seguimiento y la estrategia del estudio en cada visita probablemente deben variar en relación con el área de salud o centro hospitalario que se trate (tabla III).

La asistencia al paciente con EPOC es una responsabilidad compartida entre atención primaria y neumología. En determinadas circunstancias, los pacientes pueden beneficiarse de la valoración neumológica especializada, con el objetivo de excluir otras enfermedades, diagnosticar y tratar las complicaciones, optimizar el tratamiento o decidir la indicación de tratamientos más complejos en la enfermedad grave. Recientemente se han publicado unas recomendaciones para consultar al especialista en neumología⁵ (tabla IV).

A lo largo del texto figuran una serie de afirmaciones, con un nivel de evidencia basada en la clasificación del apéndice (ver página 41).

TABLA II
EXÁMENES COMPLEMENTARIOS EN LA EVALUACIÓN INICIAL Y EN EL SEGUIMIENTO CLÍNICO

– EVALUACIÓN INICIAL
<ul style="list-style-type: none"> • Cuantificación de la disnea • Espirometría forzada • Prueba broncodilatadora • Radiografía de tórax • Si enfermedad moderada o grave: <ul style="list-style-type: none"> Gasometría arterial ± Difusión alveolo-capilar de CO Volúmenes pulmonares estáticos. • Pacientes seleccionados: determinación de alfa-1-antitripsina
– SEGUIMIENTO DEL PACIENTE CLÍNICAMENTE ESTABLE
<ul style="list-style-type: none"> • Cuantificación de la disnea • Espirometría forzada postbroncodilatador con periodicidad anual. • Gasometría arterial, control periódico si es anormal en la evaluación inicial, o si se producen cambios clínicos o funcionales destacados. • Repasar tratamiento médico y cumplimiento. • Repasar técnica de inhaladores. • Número, gravedad y tratamiento utilizado en las exacerbaciones.

TABLA III
PROPUESTA DE CALENDARIO EN EL SEGUIMIENTO DEL PACIENTE CON UNA EPOC (mod. de ref. 2)

	EPOC leve	EPOC moderada	EPOC grave
Visita	Anual	6-12 meses	3 meses
Espirometría	Anual	6-12 meses	6 meses
Gasometría	—	6-12 meses	6-12 meses
Electrocardiograma	—	Anual	6-12 meses
Sistemático de sangre	—	Anual	6-12 meses

TABLA IV
RECOMENDACIONES PARA CONSULTAR AL ESPECIALISTA EN NEUMOLOGÍA EN PACIENTES CON EPOC

<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento del tabaquismo en pacientes con fracasos previos. • Presencia de cor pulmonale. • Indicación de oxigenoterapia continua domiciliaria. • Prescripción de rehabilitación. • Disnea desproporcionada para la alteración funcional. • Infecciones bronquiales y/o agudizaciones frecuentes. • Descenso acelerado del FEV₁. • Enfisema o bullas predominantes. • Sujetos jóvenes o con sospecha de déficit de alfa-1-antitripsina. • Valoración de incapacidad laboral o de riesgo preoperatorio. • Valoración de tratamiento quirúrgico del enfisema.
--

MEDIDAS PARA EVITAR LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD: TRATAMIENTO DEL TABAQUISMO

El abandono del tabaco es la forma más efectiva de reducir el riesgo de desarrollar EPOC y de frenar su progresión (evidencia A), y junto con la oxigenoterapia domiciliaria los únicos que han demostrado mejorar la supervivencia de esta enfermedad (evidencia A)¹. Es importante recordar que en el estudio IBERPOC, un 46% de los pacientes con diagnóstico de EPOC seguían fumando³.

El abandono del tabaco no debe ser considerado como un hecho puntual en la vida del fumador, sino como un proceso que pasa por varias etapas⁸⁻¹⁰. Las posibilidades de un fumador para abandonar el tabaco dependen de la etapa en la que se encuentre, por tanto del nivel de motivación, y del nivel de dependencia de la nicotina.

Existen dos tipos de intervención terapéutica sobre fumadores:

1) *intervención mínima*, dirigida a fumadores en fase de precontemplación o en fase de contemplación con baja dependencia a la nicotina, y se baja en el consejo médico personalizado dado con firmeza y seriedad, y

2) *tratamiento especializado* dirigido a aquellas personas con alta dependencia de la nicotina, dispuestos a dejar de fumar en el mes siguiente y con intentos previos sin éxito en el último año. El tratamiento especializado incluye el consejo médico, utilización de guías prácticas para dejar de fumar, tratamiento farmacológico, terapia psicológica y un programa de seguimiento intensivo.

En el momento actual hay numerosos tratamientos farmacológicos efectivos para el síndrome de abstinencia de la nicotina^{1, 8-10} (evidencia A), cinco de ellos han sido aprobados por la FDA, cuatro de ellos son diferentes tipos de terapia sustitutiva de la nicotina (parches, chicles, spray nasal e inhalador bucal) y el quinto el hidrocloruro de bupropion de liberación sostenida. Excepto en circunstancias especiales, se recomienda la utilización de tratamiento médico en aquellos pacientes en los que el consejo simple no ha sido eficaz. Sin embargo se deben tomar precauciones especiales, antes de usar medicación en adolescentes, embarazadas y fumadores de <10 cigarrillos/día. La utilización de un tipo de tratamiento farmacológico, o la combinación de ellos, dependerá de factores individuales de cada paciente, disponibilidad y experiencia con los mismos de los profesionales implicados.

Estudios recientes han demostrado que los niveles de nicotinemia que se obtienen a lo largo de un día, mediante la utilización de cualquiera de las formas de terapia sustitutiva de nicotina a las dosis habitualmente prescritas, solo llega al 35-65% de los que habitualmente tienen los fumadores. Tal vez sea ésta una de las explicaciones del alto índice de recaídas que se producen durante las primeras semanas de tratamiento. En los últimos años han aparecido trabajos que utilizan dosis altas de terapia sustitutiva de nicotina llegando a porcentajes de sustitución del 90-100%. Con este planteamiento, los porcentajes de abstinencias llegan al 80%, con pocos efectos adversos. Este tipo de tratamiento debería restringirse a unidades especializadas, y estaría especialmente indicado en fumadores con alta dependencia, que han recaído con intentos previos, y que están dispuestos a un intento serio de abandono definitivo del tabaco^{15,16}.

Mientras que las posibilidades de un fumador de abandonar el tabaco sin ningún tipo de ayuda se sitúan por debajo del 2%, la intervención mínima consigue éxitos alrededor del 5%, y que pueden llegar al 8-10% si se acompañan de una guía práctica para dejar de fumar y un seguimiento, el tratamiento especializado puede llegar a tasa de éxitos de hasta un 40%. Aunque la intervención mínima obtiene un porcentaje de éxitos inferior al de la intervención especializada, al ir dirigido a una población mucho más numerosa, su impacto sobre la salud es de gran importancia.

EDUCACIÓN DEL PACIENTE CON EPOC

En la EPOC como patología crónica, es fundamental que tanto el paciente como sus familiares reciban *información* adecuada sobre la enfermedad, sus factores de riesgo, los hábitos que facilitan la progresión y las medidas terapéuticas necesarias en cada momento de la enfermedad¹¹. Es fundamental revisar el *cumplimiento del tratamiento* y la técnica de inhalación, y en los pacientes con insuficiencia respiratoria crónica en tratamiento con oxigenoterapia domiciliaria, el objetivo de ésta, las distintas fuentes existentes y como utilizarlas. No se debe en ningún caso menospreciar la importancia que tiene esta medida, pues sin ella, será muy difícil un manejo adecuado de la enfermedad.

La EPOC es una enfermedad que produce un impacto sustancial en las actividades habituales de la vida diaria, muchas de las cuales pueden no ser posibles en pacientes con enfermedad grave, o tendrán que ser modificadas y realizadas de forma diferente en pacientes con enfermedad moderada. Puede ser de gran utilidad el "instruir" a los pacientes en estrategias

para el manejo de los problemas de la vida diaria y sobre como afrontar este tipo de dificultades¹².

TRATAMIENTO MÉDICO DEL PACIENTE CON EPOC ESTABLE

La aproximación general al paciente con EPOC estable debe realizarse de forma *individualizada* y caracterizarse por un incremento progresivo en la intensidad del tratamiento, dependiendo de la severidad de los síntomas, la limitación al flujo aéreo, la frecuencia y severidad de las exacerbaciones, complicaciones, insuficiencia respiratoria, comorbilidad y de la situación general de salud del paciente (tabla V).

TABLA V

TRATAMIENTO DEL PACIENTE CON EPOC EN FASE ESTABLE

<p>– MEDIDAS GENERALES</p> <ul style="list-style-type: none"> • Abandono del tabaco. Inclusión en una consulta especializada si es preciso. • Vacuna antigripal anual. • Practicar ejercicio de forma regular. <p>– EPOC LEVE Y MODERADA</p> <p>A. <i>Pacientes poco sintomáticos:</i> Agonistas β_2 inhalados de rápido inicio y de acción a demanda.</p> <p>B. <i>Pacientes sintomáticos:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Anticolinérgicos inhalados vs agonistas β_2 inhalados de acción prolongada. 2. Combinación de ambos. 3. Añadir teofilina, con control de teofilinemia. Retirar si no mejoría. 4. Valorar inicio de glucocorticoides inhalados. <p>– EPOC GRAVE</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Si no mejoría con las pautas 1, 2 y 3 anteriores, añadir glucocorticoides inhalados. 2. Ensayo terapéutico con glucocorticoides orales. Si se produce mejoría del FEV₁, aumentar la dosis de glucocorticoides inhalados o añadir dosis bajas de glucocorticoides orales (≤ 10 mg/día de prednisona o similar). 3. Valorar la inclusión en un programa de rehabilitación respiratoria. 4. Evaluar la indicación de oxigenoterapia domiciliaria. 5. En los pacientes con enfisema grave heterogéneo y de predominio en lóbulos superiores, valorar la posibilidad de cirugía reductora de volumen. 6. En pacientes menores de 65 años, considerar la posible indicación de trasplante pulmonar.
--

Ninguna de las medicaciones existentes para la EPOC ha demostrado modificar la principal característica de esta enfermedad: el progresivo deterioro de la función pulmonar (evidencia A)^{1,2,5}. Por tanto el objetivo de la medicación será el disminuir los síntomas y las complicaciones.

• **BRONCODILATADORES**

La mayor parte de los pacientes con EPOC mejoran clínicamente tras la utilización de broncodilatadores, aunque en la mayoría de los casos no se produzca una mejoría funcional muy significativa (evidencia A)¹. Dado que el objetivo de su uso es el alivio de la disnea y la mejora de la tolerancia al esfuerzo, éstos deben ser los parámetros para valorar su eficacia, y en menor medida la mejoría funcional en la espirometría.

Pueden utilizarse a demanda para el alivio de los síntomas agudos, o de forma habitual para actuar sobre los síntomas persistentes.

Hay 3 grupos de fármacos broncodilatadores disponibles en la actualidad para el tratamiento de la EPOC: anticolinérgicos, agonistas beta-2-adrenérgicos y las metilxantinas. Entre las vías de administración es la inhalatoria (tabla VI) la que reúne las mayores ventajas por su rápido inicio de acción y los menores efectos secundarios.

Anticolinérgicos:

Los derivados cuaternarios de la atropina tienen una absorción prácticamente nula hacia el territorio sistémico, por lo que carecen de los efectos secundarios clásicos de estos fármacos. Su efecto se ejerce en todo el árbol bronquial, aunque parece ser mayor en las vías aéreas proximales. Los anticolinérgicos actúan bloqueando los receptores muscarínicos del músculo liso bronquial, inhibiendo el tono colinérgico vagal y produciendo broncodilatación. El *bromuro de ipratropio*, único anticolinérgico comercializado en España, se puede administrar en dosis de 0,04-0,12 mg (2-6 inhalaciones) cada 4-8 horas, en función de la disnea. No debe utilizarse para el alivio inmediato de la disnea, dado que su inicio de acción es a los 20-30 minutos, y existen otros broncodilatadores de inicio más rápido (tabla VI).

En el futuro próximo está previsto que se comercialice el *bromuro de tiotropio*, un nuevo y potente anticolinérgico de acción prolongada. Sus principales ventajas son la dosis única diaria y su mayor potencia¹³. Hay en marcha ensayos clínicos que comparan su eficacia con la del salmeterol como tratamiento broncodilatador de primera línea en la EPOC estable.

TABLA VI

INICIO DE ACCIÓN Y DURACIÓN DE LOS BRONCODILATADORES INHALADOS

FÁRMACO	Inicio (minutos)	Efecto máximo (horas)	Duración Efecto (horas)
Salbutamol	3-5	1-1,5	3-6
Terbutalina	3-5	1-1,5	3-6
Salmeterol	45-60	2-4	11-12
Formoterol	5	1-1,5	11-12
Bromuro ipratropio	3-15	1-2	4-8

Agonistas β_2 :

Los agonistas β_2 de rápido inicio de acción por vía inhalatoria (*salbutamol*, *terbutalina* y *formoterol*) son el tratamiento de elección en las crisis de disnea, por lo que se recomiendan para ser utilizados a demanda (tabla VI). Se debe recordar que en las crisis será necesario administrarlos con mayor dosis y frecuencia que en fase estable.

En la actualidad también se dispone de agonistas 2 de acción prolongada (salmeterol y formoterol), cuyo efecto se extiende hasta las 12 horas (tabla VI). Estudios disponibles sugieren que permiten mejorar el cumplimiento, el control de los síntomas nocturnos y la calidad de vida^{14,15} (evidencia B).

Metilxantinas:

Su empleo en el tratamiento de la EPOC es *controvertido*, su uso ha disminuido paulatinamente desde la introducción de nuevos broncodilatadores, y las guías más recientes cuestionan su utilización^{1,2,5}. Sus principales inconvenientes son su débil efecto broncodilatador, el que las dosis deben ajustarse de forma individual, dada la variabilidad existente entre diferentes individuos en cuanto a su absorción y aclaramiento y a sus efectos secundarios. Entre los efectos secundarios se destacan los gastrointestinales (anorexia, epigastralgias, náuseas, vómitos y diarreas), cardiovasculares (arritmias, hipotensión) y neurológicos (ansiedad, irritabilidad, insomnio, convulsiones).

No hay dudas, que: 1) deben introducirse sólo después que los pacientes mantienen disnea pese a tratamiento regular con anticolinérgicos y agonistas β_2 inhalados, 2) se debe monitorizar sus niveles con teofilinemia, tanto para fijar la dosis inicial como al menos cada 6-12 meses y 3) deben retirarse en caso de presentar efectos secundarios apreciables y/o no objetivar mejoría en los síntomas, aunque esto último

puede ser muy difícil de establecer en pacientes muy limitados.

Asociación de varios broncodilatadores:

Se recomienda iniciar el tratamiento de la disnea en la EPOC con un solo fármaco (tabla V). En los pacientes con *disnea episódica* se debe empezar con un beta-2-agonista de rápido inicio de acción (salbutamol, terbutalina o formoterol) a demanda. En los pacientes con *disnea estable* lo más tradicional es empezar con el bromuro de ipratropio, pero recientemente hay autores que recomiendan los beta-2-agonistas de larga vida media (salmeterol y formoterol) como el tratamiento inicial de elección en la EPOC estable, dado que los estudios iniciales que evidenciaron ventajas con el uso del bromuro de ipratropio utilizaron beta-2-agonistas de vida media corta como el salbutamol y la terbutalina.

En los pacientes que mantengan *disnea* con el uso de *un solo fármaco* se recomienda combinar 2 que tengan diferentes mecanismos de acción (tabla V): un anticolinérgico y un beta-2-agonista, con lo que se obtiene un mayor y más sostenido incremento en el FEV₁ que con cada uno de forma aislada, sin evidencia de taquifilaxia¹⁶ (evidencia A). Con frecuencia el efecto aditivo se debe a la utilización de dosis bajas de cada fármaco.

En pacientes que mantengan disnea, pese a la combinación de un anticolinérgico y beta-2-agonista de larga vida media, puede considerarse la introducción de teofilinas con las precauciones referidas, manteniendo siempre los beta-2-agonistas de rápido inicio de acción para su uso a demanda.

Algunos pacientes en fase estable, demandan el uso de broncodilatadores en nebulización de forma continuada, especialmente si han experimentado mejorías con su uso en las agudizaciones. No existe información que sustente esta actuación, y no se considera apropiado, salvo situaciones individualizadas, en las que se haya objetivado un beneficio superior al obtenido con inhaladores convencionales¹.

Glucocorticoides:

En la EPOC es frecuente encontrar una inflamación en la vías aéreas caracterizada por la presencia de macrófagos, neutrófilos y linfocitos T citotóxicos (CD8+). Esta inflamación, que estaría iniciada por el tabaco, probablemente desempeñe un papel fundamental en la patogenia de la enfermedad. La existencia de este proceso inflamatorio puede sugerir la utilización de glucocorticoides. Está admitido que el tratamiento con glucocorticoides sistémicos en los pacientes con exacerbación aguda de la EPOC, provoca

una recuperación más precoz de los síntomas y del intercambio de gases, disminuyen la estancia hospitalaria y el número de recaídas en los primeros 3 meses, y permiten obtener una mayor recuperación del FEV₁. Menos favorable es la información sobre el papel de los corticoides sistémicos en la EPOC estable. En un meta-análisis publicado hace 10 años, sólo un 10% de los pacientes presentaban incrementos del FEV₁ superior al 20%¹⁷. En un trabajo posterior tenían mejor respuesta los pacientes con elevada presencia de eosinófilos y proteína catiónica eosinófila en el fluido bronquial, una población probablemente con características intermedias con el asma. Recientemente se ha informado que el tratamiento de mantenimiento con esteroides sistémicos en pacientes con EPOC grave podría asociarse en una forma dosis-dependiente con un incremento de la mortalidad¹⁸. Integrandos la información anterior, se admite que la elevada incidencia de efectos secundarios y la ausencia de estudios controlados que justifiquen su eficacia, *no* hacen aconsejable su *uso prolongado* en los pacientes con EPOC estable^{1,2,5} (evidencia A).

En los últimos años se han publicado numerosos estudios sobre el papel de los esteroides inhalados en la EPOC estable. Aunque los resultados no son uniformes, indican que éstos pueden tener utilidad en el tratamiento del paciente con EPOC grave⁵, dado que disminuyen el número de exacerbaciones, mejoran los síntomas y disminuyen el declinar en la calidad de vida. No se ha demostrado que mejoren la evolución natural de la enfermedad. La respuesta a los mismos no es generalizada, y no existen criterios absolutos que permitan seleccionar a los pacientes que van a presentar una respuesta favorable. El “*Consenso GOLD*” recomienda su uso con un nivel de evidencia B en pacientes con EPOC grave que presentan exacerbaciones frecuentes en las que se requiera tratamiento antibiótico o glucocorticoides orales. En estos pacientes se recomienda hacer una prueba terapéutica con una duración que oscila entre 6 y 12 semanas, para identificar a aquellos que se podrían beneficiar. La SEPAR⁵ amplía las indicaciones de los esteroides inhalados a los pacientes con prueba broncodilatadora significativa.

Aunque muchas guías recomiendan una prueba de 2 semanas con esteroides orales a altas dosis para identificar a aquellos pacientes que podrían beneficiarse con el uso a largo plazo de esteroides orales y/o inhalados, no hay información que apoye la capacidad predictora de esta prueba de esteroides sistémicos.

Las dosis de glucocorticoides inhalados no están bien establecidas, sin embargo en los ensayos clínicos realizados, las dosis más utilizadas fueron para la budesonida de 400 µg/12 horas y para la fluticasona de 250-500 µg/12 horas.

• OTROS TRATAMIENTOS

Se recomienda la *vacuna antigripal* de forma anual (evidencia A)¹. Se ha utilizado la *vacuna antineumocócica* que contiene 23 serotipos, pero la información existente no permite recomendar su uso generalizado^{1,2,5} (evidencia B).

La información disponible en la actualidad no apoya el empleo de *estimulantes respiratorios* como el doxapram (evidencia D) o la almitrina (evidencia B) en la EPOC estable¹.

Se ha descrito que los *agentes antioxidantes* como la N-acetilcisteína pueden disminuir el número de exacerbaciones y mejorar aspectos clínicos subjetivos¹ (evidencia B), y por tanto tener un papel en los pacientes con infecciones recurrentes. Sin embargo el nivel de información disponible es limitado¹⁹ y antes de recomendar su uso generalizado, se debería esperar al resultado de estudios en marcha²⁰.

Aunque algunos pacientes con expectoración muy viscosa pueden experimentar beneficios con el uso de *agentes mucolíticos*, los beneficios resultantes son escasos, y con la información disponible no se debe recomendar su uso¹ (evidencia D).

Tampoco es recomendable el empleo de *antileucotrienos*, nedocromilo sódico u otros *fármacos con acción antiinflamatoria*. La utilización en clínica de otros compuestos con capacidad antioxidante como la vitamina E y los betacarotenos ha sido decepcionante.

En el futuro próximo se comercializarán los nuevos *inhibidores de la fosfodiesterasa de segunda generación*, que pueden suponer un cambio significativo en el tratamiento antiinflamatorio y broncodilatador de la EPOC. Los resultados preliminares de los ensayos clínicos en fase III, han demostrado una mejoría en la calidad de vida, con buena tolerancia²¹.

Se están desarrollando nuevos fármacos que actúan como *antagonistas de los receptores dopaminérgicos bronquiales*. El bloqueo de estos receptores produciría una reducción de los estímulos aferentes procedentes del pulmón. El resultado sería una reducción de la broncoconstricción, producción de expectoración y posiblemente de la disnea, originando beneficios adicionales sobre los de los broncodilatadores. clásicos.

Uno de los mecanismos fundamentales de obstrucción al flujo aéreo en la EPOC es la destrucción del parénquima pulmonar con pérdida de los soportes alveolares sobre los bronquiolos terminales, y la disminución de la presión de retracción elástica. Hasta hace poco parecía inviable el desarrollo de agentes

que pudieran inducir o estimular la formación de nuevos alveolos. Sin embargo, estudios realizados en ratas con ácido retinoico, han obtenido incremento del número de alveolos en modelos histológicos de enfisema inducido por elastasa²². Se desconoce aún si es posible obtener esta proliferación alveolar en pulmones de humanos adultos.

Tampoco se recomienda en el paciente con EPOC estable la utilización de *vasodilatadores sistémicos*, dado que la respuesta habitual suele ser la modificación de la relación ventilación/perfusión y el deterioro del intercambio gaseoso¹.

Aunque los pacientes con EPOC presentan con frecuencia cuadros de desnutrición, y ésta tiene un factor de impacto negativo sobre la supervivencia, no se dispone de información suficiente para recomendar de forma generalizada una intervención de soporte nutricional para éstos pacientes.

• REHABILITACIÓN

Se debe recomendar de forma generalizada la *actividad física cotidiana* y evitar el sedentarismo. Los programas de rehabilitación controlados han demostrado con evidencias firmes que mejoran la disnea, incrementan la tolerancia al esfuerzo y mejoran la calidad de vida^{1,23,24} (evidencia A). No parece modificar la supervivencia, aunque existe información que sugiere la disminución del número de exacerbaciones y de ingresos hospitalarios. La rehabilitación respiratoria debería ofrecerse a todos los pacientes que persistan con disnea pese a un tratamiento farmacológico óptimo²⁵. El FEV₁ no es un criterio de selección, aunque esta situación es más frecuente en los pacientes con mayor afectación funcional. Los *criterios de selección* incluyen^{2,5,25}: tratamiento médico completo, abstención del tabaco, estabilidad clínica, motivación, ausencia de enfermedades asociadas que interfieran la rehabilitación y entorno social y familiar favorable. Se ha aconsejado indicarla antes de presentar disnea importante, pues los resultados son mejores.

• OXIGENOTERAPIA CONTINUA DOMICILIARIA

La oxigenoterapia continua domiciliaria (OCD) es junto a la abstención del tabaco, la *única medida* que ha demostrado mejorar la supervivencia de los pacientes con EPOC (evidencia A), y el tratamiento más importante en el manejo de la EPOC evolucionada. La OCD también ha demostrado reducción de la politemia, evita la progresión de la hipertensión

pulmonar, parece mejorar la situación neuropsicológica y la necesidad de hospitalización.

Para que el paciente se beneficie de la OCD se requiere que ésta sea correctamente indicada, que se ajuste el flujo de oxígeno para que corrija la hipoxemia, se indique un número de horas suficiente al día y, finalmente que el cumplimiento del tratamiento por parte del paciente sea bueno²⁶.

Las indicaciones de la OCD se hacen en la actualidad con criterios bien definidos³⁴ (tabla VII). Debe recordarse que su inicio no es una urgencia médica, y en general no debe indicarse en los 3 meses siguientes a una agudización, aunque de forma provisional puede establecerse tras una fase de insuficiencia respiratoria aguda, confirmándola posteriormente. No se ha demostrado beneficio y no se recomienda el empleo de la oxigenoterapia exclusivamente para el alivio de la hipoxemia con el sueño y el esfuerzo, en pacientes que no cumplen los criterios establecidos en vigilia, así como tampoco en los pacientes con PaO₂ entre 55 y 60 mmHg que no presentan repercusión orgánica.

TABLA VII

UTILIZACIÓN DE LA OXIGENOTERAPIA CONTINUA DOMICILIARIA

<p>– Condiciones previas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento médico correcto y completo. • Abandono del hábito tabáquico. • Situación clínica estable. <p>– Criterios de indicación:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PaO₂ < 55 mmHg • PaO₂ entre 55-60 mmHg en presencia de: <ul style="list-style-type: none"> – Hipertensión arterial pulmonar – Cor pulmonale crónico – Insuficiencia cardíaca congestiva – Arritmias graves – Hematocrito > 55% <p>– Normas de prescripción y cumplimiento:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Flujo suficiente para alcanzar una SaO₂ > 90% • Utilización durante > 16 horas/día • Cumplimiento correcto
--

En el momento de la indicación debe escogerse el tipo de fuente de oxígeno más apropiada a las características de vida del paciente, aunque como normal general se debe favorecer el uso de concentradores, y en los pacientes con capacidad para realizar una vida activa se debe favorecer el empleo de sistemas portátiles de oxígeno líquido.

Una vez establecida la indicación de la OCD deben realizarse *controles periódicos*: mensuales durante los primeros 3 meses, trimestrales el resto del año y posteriormente cada 6 meses. Sus objetivos son: reevaluar la indicación, objetivar el efecto, la cumplimentación y la adaptación del paciente y ofrecer el apoyo necesario para superar el cambio de vida que supone la entrada en un programa de OCD.

• **ASISTENCIA DOMICILIARIA**

Prestar atención sanitaria a un paciente en su domicilio es una alternativa asistencial, que se ha ofrecido siempre. Probablemente la novedad que ha aparecido en los últimos años³⁵ es que se ha desarrollado una mayor conciencia sobre el tema, se ha ampliado el tipo de prestaciones sanitarias que pueden realizarse en el domicilio, incluso se ha propuesto como una alternativa a la hospitalización, y se han desarrollado equipos dedicados específicamente a este tema.

En el paciente respiratorio crónico, la asistencia domiciliaria puede variar desde la hospitalización a domicilio y los cuidados transicionales, cuyos objetivos fundamentales serían descongestionar el hospital y ofrecer al paciente la posibilidad de recuperarse en un ambiente más agradable; la atención a largo plazo, destinada a reducir la necesidad de ingresos hospitalarios y a mejorar la eficacia de determinados tratamientos como la oxigenoterapia y la ventilación mecánica domiciliaria; la rehabilitación domiciliaria; el manejo de las fases terminales de la enfermedad, etc.

En el futuro inmediato probablemente asistiremos a una expansión de la asistencia domiciliaria. Cada grupo deberá, en función de sus necesidades, definir bien sus objetivos de forma concreta y cuantificable. Se deberán asignar recursos propios, pero también dinamizar los ya existentes y estimular la formación específica en este tema.

APÉNDICE

DESCRIPCIÓN DE LOS NIVELES DE EVIDENCIA

Categoría de evidencia	Sustrato para la evidencia
• A	Ensayos clínicos randomizados. Nivel de información abundante.
• B	Ensayos clínicos randomizados. Nivel de información limitada
• C	Estudios observacionales no randomizados.
• D	Panel de consenso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pauwels RA, Buist S, Calverley MA, Jenkins CR, Hurd SS on behalf of the GOLD Committee. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD) workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1256-1276.
2. Álvarez Sala JL, Cimas E, Masa JF, Miratvilles M, Molina J, Naberan K, Simonet P, Viejo JL. Recomendaciones para la atención al paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol* 2001; 37: 269-278.
3. Sobradillo Peña V, Miratvilles M, Gabriel R, Jiménez-Ruiz CA, Villasante C, Masa JF, Viejo JL, Fernández-Fau L. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest* 2000; 118: 981-989.
4. Sunyer J. Urban air pollution and chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2001; 17: 1024-1033.
5. Barberá JA, Peces-Barba G, Agustí AGN, Izquierdo JL, Monsó E, Montemayor T, Viejo JL. Guía clínica para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol* 2001; 37: 297-316.
6. Schünemann HJ, Dorn J, Grant BJB, Winkelstein W Jr, Trevisan M. Pulmonary function is a long-term predictor of mortality in the general population. 29 year follow-up of the Buffalo Health Study. *Chest* 2000; 118: 656-664.
7. Celli B, Cote C, Marin J, Montes de Oca, Casanova C, Mendez R. The SCORE: A new COPD staging system combining 6MWD, MRC dyspnea, FEV1 and PaO2 as predictor of health care resources utilization (HCUR). *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: A749.
8. Fiore MC, Bailey WC, Cohn SJ et al. The tobacco use and dependence clinical practice guideline panel, staff, and consortium representatives. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence. *JAMA* 2000; 283: 3244-3254.
9. Jiménez CA, Solano S, González de Vega JM, Ruiz MJ, Flores P, Ramos A et al. Normativa para el tratamiento del tabaquismo. *Arch Bronconeumol* 1999; 35: 499-506.
10. Ramos Pinedo A, Jiménez Ruíz CA, Solano Reina S. Líneas de abordaje terapéutico. Factores higiénico dietéticos. En: *Enfermedad pulmonar obstructiva crónica*. De Lucas Ramos P, Peces-Barba Romero G (eds). : Monografías Neumomadrid, 2001: 97-116.
11. Giner Donaire J, Morante Vélez F. Educación del paciente respiratorio crónico. En: Güell Rous R, de Lucas Ramos P (eds.). *Rehabilitación respiratoria*. Medical & Marketing Communications. Madrid 1999: 107-120.
12. Coll Artés R. Estrategias para el manejo de los problemas de la vida diaria: terapia ocupacional, soporte psicosocial y sexualidad. En: Güell Rous R, de Lucas Ramos P (eds.). *Rehabilitación respiratoria*. Medical & Marketing Communications. Madrid 1999: 217-31.
13. Barnes PJ. New therapies for chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1998; 53: 137-147.
14. Appleton S, Smith B, Veale A, Bara A. Regular long-acting beta-2 adrenoceptor agonists in stable chronic obstructive airways disease; The Cochrane Library. 1999.
15. Cazzola M, Matera MG. Should long acting beta-2-agonist be considered an alternative for the treatment of stable COPD. *Respir Med* 1999; 93: 227-229.
16. Petty TL, Bone R, Boyars M. Combivent Inhalation Aerosol Study Group. In chronic obstructive pulmonary disease, a combination of ipratropium and albuterol is more effective than either agent alone. *Chest* 1994; 105: 1411-1419.
17. Callahan CM, Dittus RS, Katz BP. Oral corticosteroid therapy for patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1991; 114: 216-223.
18. Schols AMWJ, Wesseling G, Kester ADM, de Vries G, Mostert R, Slangen J, et al. Dose dependent increased mortality risk in patients treated with oral glucocorticoids. *Eur Respir J* 2001; 17: 337-342.
19. Stey C, Steiner S, Bachman S, Medici TC, Tramer MR. The effect of oral N-acetylcysteine in chronic bronchitis: a quantitative systematic review. *Eur Respir J* 2000; 16: 253-263.
20. Decramer M, Dekhuijzen PNR, Troosters T, van Herwaarden C, Rutten-van-Mölken M, van Schayck CPO et al. The bronchitis randomized on NAC cost-utility study (BRONCUS): hypothesis and design. *Eur Respir J* 2001; 17: 329-336.
21. Torphy TJ, Barnette MS, Underwood DC, et al. Ariflo (SB 207499), a second generation phosphodiesterase 4 inhibitor for the treatment of asthma and COPD: From concept to clinic. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics* 1999; 12: 131-135.
22. Massaro G, Massaro D. Retinoic acid treatment abrogates elastase-induced pulmonary emphysema in rats. *Nature Med* 1997; 3: 675-677.
23. Lacasse Y, Wong E, Guyatt GH, King D, Cook DJ, Goldstein RS. Meta-analysis of respiratory rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1996; 1115-1119.
24. ACCP/AACVPR Pulmonary Rehabilitation Guideline Panel. Pulmonary rehabilitation. Joint ACCP/AACVPR Evidence Based Guidelines. *Chest* 1997; 112: 1363-1396.

25. de Lucas MP, Güell R, Sobradillo V, Jiménez C, Sanguis M, Montemayor T et al. Normativa sobre la rehabilitación respiratoria. *Arch Bronconeumol* 2000; 36: 257-274.
26. de Lucas Ramos P, Calle Rubio M, Echave-Sustaeta J, Zamora García E. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. En: De Lucas Ramos P, Jiménez Ruíz CA, Pérez Rodríguez E (eds.): *Manual de Neumología Clínica*. Editorial Grupo Luzán. Madrid, 1999: 137-157.
27. Sánchez Agudo L, Cornudella R, Estopá R, Molinos L, Servera E. Normativa para la indicación y empleo de la oxigenoterapia continua domiciliaria (OCD). *Arch Bronconeumol* 1998; 34: 87-94.
28. Escarrabill Sanglas J, Casolíve V. Cuidados domiciliarios en el paciente respiratorio crónico. Manejo en la fase final de la enfermedad. En: Güell Rous R, de Lucas Ramos P (eds.). *Rehabilitación respiratoria*. Medical & Marketing Communications. Madrid 1999: 329-344.