

# **\*ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRONICA ALGUNOS ASPECTOS EN EL DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO.**

**Doctores Héctor José Ortega Jaramillo\* y Jorge Enrique Ortega Jaramillo\***

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se caracteriza por la presencia de obstrucción crónica, progresiva y poco reversible al flujo aéreo, causada fundamentalmente por una respuesta inflamatoria anormal frente al humo del tabaco, aunque la exposición a otros agentes inhalados también puede producirla. Por consiguiente, el diagnóstico de la enfermedad se establece sobre la base del antecedente de consumo de tabaco y la demostración, mediante una espirometría y/o una curva flujo volumen de obstrucción al flujo aéreo. Se considera que ésta existe cuando el valor del volumen espiratorio forzado en el primer segundo ( $VEF_1$ ) es inferior al 80% del valor predicho y la relación  $VEF_1$ /Capacidad vital forzada (CVF) es inferior a 0.70, tras la prueba realizada post broncodilatador.

## **Epidemiología:**

En general, los datos de prevalencia y morbilidad subestiman el impacto global de la EPOC debido a que usualmente no se diagnostica la enfermedad hasta que es clínicamente evidente y está moderadamente avanzada. En el estudio del impacto global de las enfermedades auspiciado por la OMS y el Banco mundial, la prevalencia de la EPOC en el mundo en 1990 fue estimada en 9.34/1.000 en hombres y 7.33/1.000 en mujeres. Sin embargo, este cálculo incluye todas las edades y por lo tanto subestima la frecuencia de la enfermedad entre la población mayor de 40 años que es la que realmente la padece. En Colombia, el estudio sectorial de salud de 1991 estimó en 600.000 el número de pacientes con EPOC, lo que establecía para ese momento una prevalencia cercana al 2% en la población general y del 12% en la población mayor de 40 años. Si estas cifras son ciertas el número actual de personas con EPOC en el país estaría cercano a las 800.000 personas. Como causa de mortalidad, ocupa el cuarto lugar en el mundo y se prevé un aumento significativo de las muertes por esta enfermedad en las próximas décadas. En Colombia, la EPOC ocupa el séptimo lugar como causa de mortalidad en 1994, con una tasa de 15.9 por 100.000 habitantes. Aunque no existe un cálculo confiable del impacto económico de la EPOC, es

---

\*Médico Neumólogo. Profesor asistente U de A., Jefe de la Sección de Neumología HUSVP, Medellín.

\* Médico Internista Neumólogo. Profesor asistente U de A., Jefe de la Sección de Neumología Clínica Cardiovascular Santa María. Medellín

indudable que éste es muy importante y se presume que una gran proporción es consecuencia del pobre diagnóstico de la enfermedad en fases tempranas.

### **Etiopatogenia:**

La frecuencia de la EPOC, así como su tendencia y distribución, son el resultado de la interacción entre factores genéticos y ambientales entre los que, sin duda, el más importante es el tabaquismo. Tanto los síntomas como las alteraciones funcionales de la enfermedad se explican con base en el proceso inflamatorio y las alteraciones anatomopatológicas resultantes del mismo.

La hipótesis del desbalance proteasa anti proteasa para explicar el desarrollo de enfisema, fundamentada en dos observaciones, la de Laurell y Eriksson quienes reportaron el desarrollo de enfisema en pacientes con deficiencia de alfa 1 antitripsina y la de Gross y colaboradores quienes describieron el primer modelo de enfisema reproducible en animales mediante la inyección de papaína, una enzima proteolítica de origen vegetal, a los pulmones; aún sigue siendo una hipótesis plausible y se ha integrado a las observaciones sobre la naturaleza inflamatoria de la enfermedad configurando tres eventos interrelacionados: 1.) La exposición crónica al humo del cigarrillo conduce a reclutamiento y activación de células inflamatorias dentro del espacio aéreo terminal de los pulmones y podría inducir un fenotipo proinflamatorio en las células epiteliales residentes. 2.) Esas células inflamatorias liberan un exceso de proteinasas elastolíticas que sobrepasa la capacidad inhibitoria de las antiproteasas naturales, causando daño a la matriz extracelular del pulmón. 3.) Una inefectiva reparación de los alveolos y de las fibras elásticas y probablemente de otros componentes de la matriz extracelular dan como resultado un aumento del espacio aéreo característico del enfisema.

El humo del cigarrillo causa además, hipertrofia e hiperplasia de glándulas mucosas de la vía aérea, las células epiteliales sufren metaplasia escamosa y pérdida de la actividad mucociliar normal con incremento del riesgo de infecciones bacterianas, las cuales incrementan la respuesta inflamatoria con mayor liberación de proteasas y especies reactivas de oxígeno promoviendo así la remodelación de la vía aérea. Hogg y asociados señalaron hace más de 30 años que estos eventos inflamatorios eran de especial relevancia en la pequeña vía aérea (menor de 2mm de diámetro), dando lugar a la Bronquiolitis respiratoria, caracterizada por depósito de colágeno, fibrosis subepitelial, infiltración por células inflamatorias y destrucción por actividad proteolítica del soporte elástico peribronquiolar.

Las células inflamatorias mononucleares de los fumadores muestran diversos marcadores de activación que incluyen la elaboración de factor de necrosis tumoral alfa, e interleukina 1 Beta la cual induce la expresión de moléculas de adhesión como ICAM -1 y E- Selectina. Además se encuentran concentraciones

elevadas de Interleukina 8 (IL-8), un potente quimiotáctico de neutrófilos. Recientemente se ha señalado además una sobreexpresión de interleukina 13 en pacientes fumadores y de interferon gamma cuyo papel en el desarrollo de enfisema se ha probado en modelos animales.

Finalmente, el potencial efecto del stress oxidativo relacionado con un marcado incremento en la exposición a agentes oxidantes presentes en el humo del cigarrillo ( $10^{17}$  partículas por puff) y liberados por las células inflamatorias, tiene un significativo impacto en el desarrollo de la EPOC. Es bien conocida la inactivación oxidativa de la alfa 1 anti tripsina, la activación del factor de transcripción nuclear que induce la producción de citoquinas pro inflamatorias como la IL-8 y FNT-alfa y la inducción de la apoptosis de células epiteliales.

La observación de que sólo el 20% de los fumadores desarrolla EPOC indica la importancia de otros factores. El único factor de riesgo determinado genéticamente bien documentado es el déficit de la enzima alfa 1 antitripsina que se relaciona con el desarrollo precoz de enfisema panlobulillar, la cual explica menos del 1% de los casos de la EPOC. Otros genes relacionados con la antiproteolisis, el metabolismo xenobiótico, el control de la inflamación y la actividad mucociliar han sido estudiados, sin resultados concluyentes hasta la fecha.

Entre los factores que pueden determinar una mayor susceptibilidad a la EPOC diferentes a factores genéticos cabe mencionar la existencia de hiperreactividad bronquial (hipótesis Holandesa), la contaminación atmosférica, exposición ocupacional a agentes irritantes o sensibilizantes, la historia de infección respiratoria en la infancia relacionado con potencial retardo del crecimiento pulmonar, factores nutricionales y factores relacionados con el estado socioeconómico bajo.

## **Diagnóstico:**

La EPOC es una enfermedad de muy lenta evolución que se inicia en la edad media de la vida en las personas con predisposición genética y exposición al humo del cigarrillo o a otros factores de riesgo. Su cuadro clínico, por lo tanto, depende de la etapa de evolución de la enfermedad.

En una etapa inicial, preclínica; se produce una serie de cambios bioquímicos, celulares y estructurales, durante los cuales el paciente no tiene síntomas. Varios años después, en la cuarta o quinta década de la vida, se presentan los primeros síntomas, generalmente tos y expectoración. Si el paciente suspende la exposición al cigarrillo o a otros factores de riesgo, puede detenerse el curso de la enfermedad. Si no lo hace, la enfermedad sigue un curso de deterioro progresivo

que se expresa en el empeoramiento de los parámetros de función pulmonar; la tos y la expectoración se vuelven crónicas y la disnea se va instalando paulatinamente.

En la enfermedad avanzada, el cuadro clínico que en etapas iniciales era poco específico se vuelve característico (tos persistente, expectoración abundante, disnea y debilidad muscular) y se acompaña de síntomas de compromiso sistémico como anorexia, pérdida de peso, pérdida de masa muscular, hipoxemia, en algunos hipercapnia, hipertensión pulmonar, cor pulmonar y finalmente falla respiratoria. Son frecuentes las exacerbaciones repetidas con empeoramiento inexorable.

Al examen físico, que en la enfermedad leve o moderada puede ser normal, en la enfermedad severa se pueden encontrar signos de hiperinflación del tórax: espiración prolongada, disminución de ruidos respiratorios, roncus y sibilancias de predominio espiratorio.

El diagnóstico de EPOC es un diagnóstico de exclusión que debe considerarse en todo paciente con un cuadro clínico compatible e historia de exposición a factores de riesgo, especialmente el cigarrillo. La confirmación del diagnóstico requiere **siempre** la demostración, mediante una espirometría o curva flujo volumen, de una alteración ventilatoria obstructiva caracterizada por un VEF 1 menor del 80% de lo predicho y una relación VEF<sub>1</sub>/CVF menor del 70%.

Pero, aunque parezca sencillo sospechar la presencia de la EPOC y presumamos estar familiarizados con su existencia, cerca del 75% de los pacientes que padecen EPOC no son diagnosticados correctamente, de manera que suelen solicitar atención médica cuando ya han perdido alrededor del 50% de su capacidad respiratoria.. Este retraso diagnóstico implica un deterioro irreversible de la función respiratoria, demora en la intervención sobre los factores de riesgo, imposibilidad de beneficiarse de los tratamientos existentes, detección tardía de las complicaciones y aumento de los años potenciales de vida perdidos. El 81% del costo de atención de la EPOC tiene relación con la falta de diagnóstico en sus etapas tempranas. Es por todo esto que la atención primaria desempeña un papel imprescindible en la detección precoz de los síntomas, la confirmación el diagnóstico, el diseño y aplicación de las medidas preventivas o terapéuticas oportunas.

## **Estudio del paciente:**

### **-Espirometría y curva flujo-volumen:**

Este examen, como herramienta diagnóstica de la EPOC, debe realizarse en todos los fumadores mayores de 40 años con síntomas respiratorios. La espirometría es imprescindible para corroborar el diagnóstico, ya que la definición de la enfermedad implica necesariamente la presencia de una alteración funcional de carácter obstructivo que debe ser demostrada. Esta prueba, además de su valor diagnóstico permite evaluar la severidad de la enfermedad y su evolución, por lo que se recomienda su realización por lo menos cada año en pacientes con el diagnóstico de EPOC para el seguimiento de la enfermedad.

La realización de espirometrías en fumadores activos ha demostrado que puede detectar hasta un 30% de pacientes con EPOC no diagnosticados previamente. La Asociación Colombiana de Neumología y Cirugía del Tórax clasifica la severidad de la EPOC fundamentalmente basado en la magnitud del  $VEF_1$  y su relación con la Capacidad Vital Forzada (CVF) así: **Leve:**  $VEF_1/CVF < 70\%$  y  $VEF_1 > 60\%$  y  $< 80\%$  del valor predicho; **Moderada:**  $VEF_1/CVF < 70\%$  y  $VEF_1 > 40\%$  y  $< 59\%$  y, **severa:**  $VEF_1/CVF < 70\%$  y  $VEF_1 < 39\%$ . El  $VEF_1$  expresado como porcentaje del valor predicho tiene una buena correlación con la mortalidad y la calidad de vida especialmente cuando es menor del 50%. El  $VEF_1$  no se correlaciona muy bien con la severidad de la disnea o la capacidad para el ejercicio físico.

La capacidad vital forzada puede ser normal en las etapas iniciales. Disminuye a medida que la enfermedad avanza y hay atrapamiento de aire con incremento del volumen residual y de la capacidad funcional residual a expensas de una reducción en la CVF.

En cuanto a la respuesta a los broncodilatadores inhalados, ésta se considera significativa cuando el  $VEF_1$  aumenta más del 12%, siempre y cuando este aumento sea mayor de 200 ml. La ausencia de esta respuesta al broncodilatador no excluye el beneficio sintomático de su administración por cuanto puede haber mejoría de la CVF y de la capacidad inspiratoria, que se correlaciona con aumento de la tolerancia al ejercicio y alivio de la disnea. Cuando hay una respuesta muy significativa al broncodilatador debe hacerse el diagnóstico diferencial con asma.

### **-Gases arteriales:**

En etapas tempranas de la enfermedad la gasimetría arterial puede ser normal o mostrar hipoxemia leve sin retención de  $CO_2$ . Con la progresión de la enfermedad, la hipoxemia se hace más severa y puede aparecer hipercapnia, la cual se observa con mayor frecuencia cuando el  $VEF_1$  es inferior a 1 litro. Las anomalías de la gasimetría arterial se incrementan durante las exacerbaciones, el ejercicio y el sueño.

La gasimetría arterial está indicada en la evaluación inicial de todo paciente con

EPOC estable con un VEF<sub>1</sub> menor del 40% del valor predicho o con signos de hipertensión pulmonar o cor pulmonar para determinar la necesidad de terapia con oxígeno domiciliario. En pacientes con eritrocitosis e hipertensión pulmonar sin hipoxemia en reposo debe determinarse la gasimetría arterial en ejercicio y durante el sueño.

### **-Volúmenes pulmonares estáticos:**

La medición de volúmenes pulmonares está indicada en pacientes con alteración obstructiva severa cuando hay disminución de la CVF o disnea desproporcionada para la magnitud del compromiso espirométrico con el fin de confirmar o descartar la presencia de hiperinflación por atrapamiento de aire. Es indispensable en la evaluación de los pacientes candidatos a cirugía de reducción de volumen pulmonar.

### **-Capacidad de difusión:**

La capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) está indicada en el diagnóstico diferencial del enfisema así como en la evaluación de la EPOC moderada a severa. En el enfisema se presenta una reducción de la DLCO como consecuencia de la reducción del área de intercambio gaseoso por pérdida del lecho capilar pulmonar. Su valor correlaciona bien con la presencia de hipertensión pulmonar y la supervivencia de pacientes con EPOC. Al igual que el VEF<sub>1</sub> la DLCO desciende progresivamente con el paso del tiempo como consecuencia del avance de la enfermedad e incluso puede detectar casos de enfisema que mantienen valores espirométricos normales.

### **-Radiografía de tórax:**

La radiografía de tórax debe incluirse en la valoración inicial de todo paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Aunque puede resultar normal en algunos enfermos, los hallazgos más frecuentes son hiperinsuflación (aumento de la altura del pulmón derecho, aplanamiento diafragmático y ensanchamiento del espacio retrosternal), oligohemia, engrosamiento de las paredes bronquiales e intensificación de tractos lineales en las bases. También es útil para detectar signos de hipertensión pulmonar y cor pulmonar, aunque el calibre de las arterias pulmonares tiene una muy débil correlación con la presión arterial pulmonar. En las exacerbaciones está indicado repetir la radiografía ante la sospecha de neumotórax, neumomediastino, neumonía o carcinoma broncopulmonar.

### **-Tomografía computarizada**

La tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) es el procedimiento radiológico más rentable para el diagnóstico de enfisema. Proporciona una mejor

imagen anatómica, sin superposición de estructuras y con una resolución muy superior a la radiografía convencional. Identifica áreas de baja atenuación, opacidades en vidrio deslustrado, bulas, engrosamiento de las paredes bronquiales, hiperrinsuflación, atrapamiento aéreo y dilatación arterial central. Tiene una elevada sensibilidad en la detección precoz de enfisema clínicamente relevante, aunque también identifica lesiones en sujetos sin evidencia funcional de enfermedad.

La TCAR mantiene una muy buena correlación con los hallazgos patológicos y permite diferenciar el tipo de enfisema. El enfisema centroacinar presenta áreas focales, predominantes en lóbulos superiores, de atenuación reducida, similares a quistes simples pero sin pared definida y con una arteriola focal próxima al centro de la lesión. El enfisema panacinar se manifiesta como grandes áreas de atenuación reducida de carácter difuso y con márgenes laterales mal definidas, predominando en lóbulos inferiores. El enfisema acinar distal se caracteriza por áreas focales de densidad atenuada en áreas subpleurales de los pulmones, adyacentes a la pared torácica lateral, mediastino y cisuras mayor y menor. A diferencia del enfisema centroacinar, las lesiones tienen una pared fina y carecen de vasos interiores.

El análisis cuantitativo de la TCAR ofrece importantes aplicaciones en la EPOC. La cuantificación visual alcanza una buena correlación con los índices patológicos y con la función pulmonar. Sin embargo, tiene una considerable variabilidad inter e intraobservador. El análisis automatizado de la imagen se basa en el recuento de píxeles enfisematosos o de baja atenuación por un programa de análisis de densidad. A partir de este procedimiento, se elaboran diversos índices que muestran una excelente correlación con la afectación patológica, son sensibles a la progresión de la enfermedad, se relacionan con los volúmenes pulmonares, la retracción elástica y la capacidad de difusión, y permiten diferenciar el enfisema grave del leve-moderado. La ausencia de incremento de la atenuación en espiración demuestra la existencia de atrapamiento aéreo, y la relación inspiración/espiración de las diversas lecturas de densidad se relaciona con todas las pruebas funcionales.

La TCAR está indicada en el estudio de resección de bulas y en la cirugía de reducción de volumen. Los enfermos más idóneos para cirugía reductora son los que tienen lesiones heterogéneas, de predominio en lóbulos superiores y signos de hiperinsuflación. El porcentaje de área con enfisema grave y la relación entre la densidad de atenuación en lóbulos superiores e inferiores tienen la capacidad de predicción de la respuesta del  $VEF_1$  y de la máxima capacidad de ejercicio a la reducción de volumen.

Las medidas morfométricas de la TCAR parecen tener una mayor sensibilidad a las intervenciones terapéuticas que el  $VEF_1$ , por lo que se comienza a utilizar como indicadores de respuesta a la cirugía de reducción de volumen o al

tratamiento sustitutivo con alfa 1 antitripsina.

### **-Electrocardiograma:**

Es útil en la evaluación de la existencia de una cardiopatía isquémica asociada. Los signos clásicos de cor pulmonar crónico (desviación a la derecha del eje QRS, amplitud de la onda P  $> 0.20$  mV y patrón  $S_1 S_2 S_3$ ) son poco sensibles, pero resultan específicos y son predictores de mortalidad.

### **-Ecocardiograma:**

Sólo está indicada en caso de sospecha de hipertensión pulmonar o de disfunción ventricular izquierda. La evaluación del flujo tricuspídeo retrógrado, mediante ecografía doppler es el método más aconsejable para la valoración cuantitativa de la presión en la arteria pulmonar de forma no invasiva, aunque su aplicación en pacientes con EPOC está limitada por la hiperinsuflación.

### **-Índices clínicos de disnea:**

Los principales índices clínicos de disnea son la escala del British Medical Research Council y los índices basal y transicional de disnea. Todos ellos mantienen una elevada concordancia interobservador y permite clasificar a los pacientes en función de su discapacidad. Se ha demostrado que, a diferencia del  $VEF_1$  que no se correlaciona muy bien con el grado de incapacidad, la clasificación de la severidad de la disnea por medio de la escala del Consejo Británico de Investigaciones Médicas (MRC) es un método sencillo y muy útil para establecer el grado de incapacidad del paciente con EPOC, por lo cual recomendamos se registre en todos los pacientes.

### **-Medición de la calidad de vida:**

La EPOC tiene un inobjetable impacto en la calidad de vida en grado variable, como consecuencia de sus síntomas y del compromiso funcional secundario. El manejo de la EPOC tiene como objetivo el alivio sintomático de los pacientes; por lo tanto, la evaluación de la calidad de vida ha cobrado un gran valor en la evaluación del impacto de la enfermedad y la respuesta a intervenciones terapéuticas farmacológicas y no farmacológicas como la rehabilitación pulmonar y la cirugía de reducción de volumen pulmonar. La medición de la calidad de vida se correlaciona con la evolución de la enfermedad y la mortalidad.

Existen varios tipos de instrumentos para evaluar la calidad de vida: Escalas simples e instrumentos genéricos que permiten estimar el impacto de la enfermedad sobre la salud en general (Sickness impact profile – SIP-, SF-36, Nottingham Health profile y otros) e instrumentos específicos que miden el

impacto de la enfermedad respiratoria (Saint George's respiratory questionnaire (SGRQ), Chronic Respiratory Disease Questionnaire (CRDQ) y otros).

### **-Evaluación multidimensional:**

Las consecuencias o efectos de una enfermedad crónica se han centrado tradicionalmente en el deterioro de la función del órgano y la mortalidad asociada a dicha enfermedad. Desde la década de 1990 los efectos de la enfermedad tienden a centrarse especialmente en "el paciente". En esta línea de pensamiento, además de la mortalidad como efecto principal de la enfermedad, se tienen en cuenta otras consecuencias, como el deterioro de la calidad de vida, la sintomatología, la capacidad de realizar actividades de la vida diaria, la utilización de recursos sanitarios y los costos económicos de la enfermedad para el paciente y para la sociedad.

### **Parámetros pronósticos:**

#### **Variables de función pulmonar:**

Actualmente la gravedad de EPOC como enfermedad se establece utilizando un único parámetro el  $VEF_1$ . La razón principal es que el deterioro de este parámetro fue el primero en demostrar una relación entre función y mortalidad. Por otra parte, la característica más importante en la historia natural de la EPOC es el exceso de pérdida de función pulmonar del paciente que la padece respecto al sujeto sano. Dado que este parámetro se obtiene fácilmente mediante espirómetros cada vez más baratos y de manejo más sencillo, no es de extrañar su popularidad como medida de gravedad de la EPOC. La medición del  $VEF_1$  es imprescindible para el diagnóstico de la EPOC, pero, paradójicamente, este parámetro se relaciona débilmente con otras consecuencias esenciales de la enfermedad, como son la disnea y la percepción del estado de salud. Cuando se ha querido utilizar el  $VEF_1$  para evaluar la respuesta al tratamiento este parámetro se ha demostrado insensible al efecto que y han resultado mejores otros indicadores como disnea, calidad de vida o utilización de recursos sanitarios. La reducción de la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO) es considerada un hallazgo que relaciona con grado de enfisema presente en pacientes con EPOC y es predictor de hipoxemia inducida por el ejercicio. Aunque la DLCO ha demostrado cierta relación inversa con la mortalidad en pacientes con EPOC grave en tratamiento con oxigenoterapia, esta relación se debilita cuando en el modelo predictivo se incluyen la edad y el  $VEF_1$ . La gasimetría arterial debe realizarse en algún momento en pacientes con EPOC estable y un  $VEF_1$  inferior al 40% del valor teórico o de referencia. También debe practicarse en casos con exacerbaciones de la enfermedad. En estas circunstancias, la presencia de hipoxemia e hipercapnia son consideradas

factores de riesgo de mortalidad; no obstante, la información que soporta esta afirmación procede de estudios antiguos en época con pocos recursos terapéuticos y, por tanto, su valor clínico como instrumento predictor del pronóstico de la EPOC debería ser actualizado.

### **Variables que reflejan afectación multisistémica:**

El hecho de que ningún parámetro de función pulmonar se relacione bien con los efectos la morbimortalidad de la enfermedad se debe a que en realidad, la EPOC, sobre todo en fases avanzadas, se asocia a importantes consecuencias sistémicas tales como inflamación, desnutrición y debilidad muscular. El GOLD indica claramente que la disnea es la consecuencia sintomática más evidente de la EPOC y recomienda su medición. El grado de disnea evaluado mediante escalas de tipo MRC (Medical Research Council) se relaciona bien con el estado de la calidad de vida del paciente pero mal con su grado de obstrucción, y por otra parte ha demostrado ser predictor independiente de mortalidad. La limitación al ejercicio es la otra consecuencia principal de la progresión de la EPOC. La capacidad máxima de ejercicio expresada como consumo máximo de oxígeno (VO<sub>2</sub> max) se reduce paralelamente con el deterioro funcional, pero existe una correlación pobre con el VEF<sub>1</sub>. El valor de VO<sub>2</sub> max como predictor de mortalidad no ha sido determinado, pero otras pruebas de ejercicio más sencillas y que probablemente reflejan mejor el tipo de esfuerzo realizado durante las actividades de la vida diaria, como la prueba de marcha de 6 minutos (PM6M), han mostrado ser buenas predictoras de mortalidad en EPOC, miocardiopatías e hipertensión pulmonar. Con el avance de la enfermedad, la EPOC alcanza una dimensión sistémica y se afectan otros órganos, como la musculatura respiratoria y la sistémica. Esto contribuye a reducir la actividad física general del paciente y a deteriorar su calidad de vida. Muchos pacientes, probablemente como otro elemento del compromiso sistémico de su enfermedad, pierden peso de forma desproporcionada con la ingesta calórica. Varios estudios han demostrado la relación inversa entre el índice de masa corporal (IMC) y la supervivencia lineal, sino que tiene un valor umbral de 21 kg/m<sup>2</sup>, por debajo del cual la mortalidad aumenta de forma desproporcionada.

Dada la presentación clínica y funcional tan variable de los pacientes con EPOC, su evaluación imprevisible y la dificultad para evaluar la respuesta terapéutica mediante índices de función pulmonar, es razonable buscar un sistema de clasificación y evaluación de su gravedad que contemple los diversos aspectos o dimensiones del efecto que la enfermedad (deterioro funcional, percepción o síntomas y afectación sistémica) impone al paciente. Un grupo internacional de investigadores liderado por el profesor B. Celly valida actualmente una herramienta de medida que incorpora función pulmonar (VEF<sub>1</sub>), sintomatología (disnea), capacidad de ejercicio (prueba de marcha) y estado nutricional (IMC). Este sistema pretende acercarse más a la realidad del enfermo y puede servir como predictor del pronóstico de la enfermedad.

## Tratamiento

Uno de los aspectos menos controvertido de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es el tratamiento con broncodilatadores (BD), puesto que en todas las guías de manejo de la enfermedad figura como tratamiento de primera línea a pesar de que, por definición, la obstrucción de la EPOC no es reversible; aun así, se observan beneficios clínicos en los pacientes que tienen pruebas broncodilatadoras negativas.

Así pues, si los broncodilatadores (BD) no modifican la historia natural de la enfermedad en términos de supervivencia y de reversibilidad de la obstrucción, cuál es la justificación de su uso?

La utilidad de los BD viene dada por el alivio sintomático, la mejoría y la tolerancia al ejercicio, por su acción sobre las exacerbaciones, por su modificación más o menos marcada de los parámetros de función pulmonar y, en definitiva, por la mejoría de la calidad de vida.

Con respecto a la función pulmonar, aunque no es esperable una reversibilidad total de la obstrucción, sí puede conseguirse una mejoría que repercute sobre la mecánica respiratoria, y en este sentido se han publicado varios estudios que demuestran que los BD (salbutamol y bromuro de ipratropio) reducen la capacidad pulmonar total y el volumen residual con un incremento de la capacidad inspiratoria sobre todo en pacientes con hiperinsuflación pulmonar, a pesar de los cambios registrados en el volumen espirado forzado en el primer segundo (FEV1) y en la relación FEV1/Capacidad Vital Forzada. Así pues, se puede afirmar que los BD reducen la hiperinsuflación y que la medida del volumen pulmonar antes y después de la broncodilatación añade sensibilidad cuando se examina la respuesta broncodilatadora.

Respecto a la acción de los BD sobre la mejoría de los síntomas (dificultad para respirar), opresión torácica, necesidad de medicación para síntomas agudos y aumento de días libres de síntomas, los B-agonistas de larga acción (formoterol y salmeterol), los B-agonistas de corta acción (salbutamol) y los anticolinérgicos (bromuro de ipratropio y bromuro de triotropio) han demostrado su efectividad.

En una revisión sistemática del efecto de los BD sobre la capacidad de ejercicio, publicada en 2002, se seleccionaron 33 estudios, y en aproximadamente la mitad de ellos se demuestra un aumento en la capacidad de ejercicio, siendo los anticolinérgicos los que ejercen mayor beneficio en este aspecto en la mayoría de los estudios, sobre todo a dosis altas. Respecto a los B-adrenérgicos, los que demuestran este efecto son los de acción corta, mientras que no está claro el efecto de los de acción prolongada, y las teofilinas ejercen un efecto negativo

sobre la capacidad de ejercicio.

No se ha hecho un estudio comparativo suficientemente extenso de los efectos de los distintos BD sobre la capacidad de ejercicio como para establecer una preferencia racional, y además la adición de un segundo BD no parece tener ventajas en este sentido. No hay muchos estudios sobre calidad de vida y BD publicados, pero cabe reseñar el de Jones, que demuestra que cambios modestos en el FEV1 pueden asociarse a mejoría clínica en términos de calidad de vida medida con los cuestionarios de calidad de vida. Otros estudios han demostrado que el uso de los BD disminuye el número de exacerbaciones y retrasa la aparición de las mismas, como es el caso del bromuro de tiotropio, el formoterol y el salmeterol.

Los B-adrenérgicos de acción prolongada protegen el epitelio bronquial frente a la acción de los microorganismos, probablemente por el mantenimiento del AMP-cíclico intracelular, por lo que actúan positivamente frente a la colonización bacteriana y, por tanto, disminuyen la aparición de exacerbaciones.

En la exacerbación de la EPOC las vías aéreas pueden estar obstruidas por aumento del moco bronquial, alteración del transporte mucociliar y contracción de las fibras musculares bronquiales. El salmeterol y el formoterol han demostrado mejorar el aclaramiento del moco bronquial frente a placebo. El uso de los distintos BD de corta acción durante el tratamiento de la exacerbación está plenamente justificado. Ha demostrado ser costo-eficaz por disminuir los días de tratamiento y la necesidad y tiempo de la hospitalización. El salbutamol y el bromuro de ipratropio pueden utilizarse tanto en aerosol como administrados mediante un dispositivo inhalador sin diferencias en el resultado, medido por mejora del FEV1, escala de disnea y cuestionario de calidad de vida. Los anticolinérgicos tienen la ventaja añadida de presentar menores efectos secundarios cardíacos, por lo que pueden utilizarse en agudizaciones de enfermos portadores de cardiopatía isquémica y arritmias. Igualmente ha sido demostrada la eficacia del salbutamol, frente a placebo, durante la ventilación mecánica no invasiva.

Otros efectos de los B-adrenérgicos de acción prolongada pueden tener relevancia clínica, como es el hecho de que inhiban la proliferación de las fibras musculares lisas limitando los fenómenos de remodelación de las vías aéreas y, por tanto, mejoran la obstrucción de las mismas. El formoterol y el salmeterol inhiben la aparición de mediadores quimiotácticos de la inflamación, y como resultado mejoran el transporte mucociliar, tienen efecto citoprotector y atenuan el reclutamiento y la activación de los neutrófilos.

### **B-adrenérgicos:**

La utilización de B-adrenérgicos de acción corta está justificada como tratamiento

sintomático a demanda, pero su seguridad a largo plazo no está establecida y tampoco ha demostrado mejorar el pronóstico, por lo que no se debería sobrepasar los 800 ug de salbutamol o equivalente al día, por no obtenerse beneficio alguno en la curva dosis respuesta.

Los B-adrenérgicos de acción prolongada tienen una efectividad similar a los de acción corta, pero son una duración de acción mayor debido a su lipofilia, y aunque tampoco existen evidencias de que su uso reduzca el deterioro de la función pulmonar, su utilización justificada por la disminución de los síntomas, asociada con un aumento significativo del estado de salud. El efecto secundario más frecuente es el temblor, y, a dosis altas, los de acción prolongada pueden producir hipotasemia, arritmias cardíacas y reducir la PaO<sub>2</sub>.

### **Anticolinérgicos:**

Tienen un papel consolidado en el tratamiento de la EPOC. Entre los anticolinérgicos, el bromuro de ipratropio, que está establecido como tratamiento de primera línea en las guías de manejo de la EPOC, y aunque no hay evidencias de que el mantenimiento a largo plazo de este fármaco mejore el pronóstico, la seguridad que ofrece, la ausencia de efectos secundarios y la ausencia de taquifilaxia, junto con la mejoría sintomática, avalan su uso. Además reduce la producción de moco sin hacerlo más viscoso y no altera la relación ventilación/perfusión.

Una nueva molécula el bromuro de tiotropio, ofrece buenas expectativas en el tratamiento de primera línea de la EPOC, pues además de mantener la seguridad y una mayor efectividad a largo plazo que su antecesor, permite una única dosis diaria, puesto que su disociación de los receptores muscarínicos es más lenta.

El efecto secundario más comúnmente hallado es la sequedad de boca, más frecuente con el bromuro de tiotropio que con el de ipratropio.

### **Teofilina:**

Aunque la teofilina posee un demostrado efecto broncodilatador, no existen evidencias que muestren una mejora del pronóstico de la EPOC, ni de la tolerancia al ejercicio, ni su utilidad en el tratamiento de las exacerbaciones. Su rango terapéutico es pequeño, lo que obliga a individualizar la dosis en función de las características del paciente: edad, tabaquismo o patologías asociadas que modifican la biodisponibilidad. La utilización de la teofilina se menciona en las guías como opción en asociación con otros BD cuando no se ha conseguido un control de los síntomas y debería limitarse a pacientes con alto grado de obstrucción, puesto que en pacientes moderados su uso se relaciona con una peor puntuación en la calidad de vida.

Los efectos secundarios mas importantes son las arritmias cardíacas, la irritabilidad, el temblor, los efectos gastrointestinales y el dolor de cabeza.

### **Asociaciones:**

La asociación de fármacos BD con diferentes mecanismos de acción y duración podría aumentar el grado de broncodilatación sin aumentar los efectos secundarios ni producir taquifilaxia.

La eficacia de la combinación de los diversos BD ha sido demostrada en diversos estudios. La asociación mas estudiada entre distintos BD es la de bromuro de ipratropio y salbutamol, y la iniciativa GOLD le otorga un grado de evidencia A, sobre todo en el tratamiento de las exacerbaciones, pero en la fase estable esta asociación se ve superada por el formoterol + bromuro de ipratropio, y por salmeterol + bromuro de ipratropio, tomando como referencia el FEV y la presencia de síntomas.

Todavía faltan estudios que aclaren en qué medida se pueden obtener beneficios en el tratamiento de la EPOC con los diferentes BD en asociación y sobre todo con los corticoides inhalados, y si este beneficio justifica el costo; además, el hecho de asociar muchos fármacos podría tener un efecto negativo sobre el estado de salud en general.

### **Corticosteroides:**

La guía clínica de SEPAR y el estudio GOLD2 definen la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) como una enfermedad con un componente inflamatorio en el parénquima pulmonar y en las vías aéreas. Este concepto, junto con la favorable respuesta de los corticoides inhalados (CI) en el tratamiento del asma, ha renovado el interés por esta medicación en el control funcional y sintomático del paciente con EPOC. Sin embargo los resultados de los CI en el asma no deben extrapolarse a la EPOC, ya que ambos procesos son diferentes, no sólo en su presentación clínica, sino en su patogenia, en el sustrato inflamatorio y en el tipo de lesión histológica. Por otro lado, a pesar de que los fármacos antiinflamatorios, teóricamente, pueden desempeñar un importante papel en el manejo de la EPOC, los resultados que se han obtenido hasta la fecha con CI hacen que su utilidad siga siendo controvertida.

Los estudios clínicos que han analizado la respuesta de los CI a corto plazo no han demostrado una mejoría significativa en la función pulmonar ni el grado de protección frente a agentes broncoconstrictores. Otros estudios con períodos de seguimiento mas prolongados son poco valorables, ya que no se diferenciaron

adecuadamente pacientes con EPOC y asma.

En los últimos años, cinco grandes series con un diseño aleatorio, doblemente ciego, controlados con placebo y con un número elevado de pacientes, han evaluado la utilidad de los CI en pacientes con EPOC estable. Estos estudios no han podido demostrar un efecto favorable de los CI en el deterioro funcional del paciente con EPOC. Sin embargo, en ninguno se ha valorado adecuadamente el impacto que puede haber tenido en el resultado final el abandono de aquellos enfermos que con una alteración funcional rápidamente progresiva, dejaron el estudio de forma precoz. Por otro lado, los estudios Euroscop e Isolde confirmaron una mejoría inicial, habiéndose observado subgrupos de pacientes con un curso evolutivo diferente con el tratamiento.

Cuando el paciente con EPOC presenta una obstrucción moderada o grave, las exacerbaciones suelen generar un elevado gasto y un deterioro de su calidad de vida. Tres estudios han demostrado un efecto favorable de los CI en la reducción de las exacerbaciones, en los síntomas clínicos y en la calidad de vida de los pacientes. Los resultados más favorables se han observado con dosis relativamente elevadas de CI. Los efectos secundarios fueron leves y pueden estar relacionados no sólo con la dosis, sino con el CI utilizado, ya que en el estudio Euroscop (budesonida) no se evidenció pérdida de masa ósea, mientras que este efecto sí se ve en el estudio del NHLBI con triamcinolona. En el estudio Isolde, los efectos secundarios fueron leves, a pesar de utilizar dosis elevadas de fluticasona (1.000 ug/día).

Recientemente se han confirmado los efectos favorables de los CI cuando su eficiencia se ha valorado con diseños diferentes. Así, se ha demostrado un deterioro clínico y funcional con su retirada. Además, como sucede con otros tratamientos para la EPOC, se han descrito mejorías funcionales sin repercusión significativa sobre el volumen espirado forzado en el primer segundo (FEV1).

Sin et al, en un reciente estudio epidemiológico, observaron una asociación entre el empleo de CI y la reducción del riesgo de muerte y de reintegro en ancianos con EPOC. Aunque se trata de un estudio no aleatorio ni controlado, su diseño reduce notablemente el riesgo de sesgos, pudiendo reflejar mejor el impacto que este tratamiento tiene en la vida real, ya que en los estudios controlados el tipo de población seleccionada y el grado de cumplimiento no siempre pueden extrapolarse a la práctica clínica habitual. Este efecto favorable de los CI sobre la mortalidad se ha confirmado en otro estudio de Chortes realizado en pacientes tratados en atención primaria en el Reino Unido. Sin embargo, será necesario esperar a los resultados de estudios prospectivos controlados (TORCH) para poder disponer de conclusiones más firmes.

El uso de CI puede tener un efecto complementario cuando se asocia con fármacos broncodilatadores. Cazzola et al han descrito un efecto aditivo de los CI

con el uso de B2-agonistas o teofilina. La fluticasona y el salmeterol produjeron una superior mejoría en el FEV1 que el salmeterol de forma aislada, aunque para poder valorar el tratamiento durante un mínimo de tres meses. En otra serie más reciente, esta misma asociación produjo una mejoría clínica y funcional superior que cada uno de los componentes por separado.

Con la evidencia actualmente disponible puede recomendarse el uso de CI en pacientes con EPOC moderada o grave que no se controlen adecuadamente con broncodilatadores o que presenten frecuentes exacerbaciones que requieran tratamiento con antibióticos o corticoides (evidencia B). También estarían indicados en aquellos pacientes que presentan una respuesta positiva con corticoides. Una prueba broncodilatadora o un tratamiento con un ciclo corto de corticoides predice mal la eficacia de los CI a largo plazo, por lo que es más adecuado valorar la respuesta directamente con CI durante el período mínimo de 6-12 semanas.

El uso de corticoides orales en la EPOC estable puede tener un efecto beneficioso en pacientes seleccionados, fundamentalmente en aquellos con características de asma (evidencia B). Sin embargo, los efectos secundarios y la posibilidad de utilizar CI desaconsejan su uso en la mayor parte de los pacientes (evidencia A). El uso de corticoides sistémicos en EPOC estable se ha asociado con un incremento de la mortalidad, pero no puede establecer si se debe al propio tratamiento o a la mayor gravedad de los pacientes.

En los últimos años, la utilidad de los corticoides sistémicos se ha valorado fundamentalmente en las exacerbaciones. Este aspecto ha sido revisado recientemente por Wood-Backe para el grupo Cochrane. Hasta enero de 2001 se identificaron siete estudios controlados.

Las conclusiones son que, en las agudizaciones de la EPOC, los corticoides sistémicos mejoran la función pulmonar las 72 primeras horas de la exacerbación, con una tasa apreciable de efectos secundarios. No dispusieron de evidencias sobre la eficacia de tratamientos más prolongados. Sin embargo, las series más recientes han demostrado claramente la utilidad de los corticoides sistémicos en el tratamiento de las agudizaciones de la EPOC (evidencia A). Niewoehner et al observaron un menor número de fracasos terapéuticos, una mejoría funcional más rápida y menor tiempo de hospitalización en los grupos tratados con esteroides. La elevada incidencia de efectos adversos, especialmente hiperglucemia, puede justificarse por la dosis utilizada (125 mg/6 horas) y el mayor número de sujetos con diabetes en los grupos tratados con esteroides. En este estudio, un tratamiento durante ocho semanas no produjo un beneficio adicional respecto al tratamiento durante dos semanas. En el estudio de Davies con dosis más bajas de esteroides (30 mg/6 horas) se confirmó su eficacia terapéutica y los efectos secundarios fueron transitorios y leves. Más recientemente, Sayiner ha descrito que una duración del tratamiento de 10 días permite observar mejorías

adicionales frente a tratamientos de tres días. De este modo, en las exacerbaciones de la EPOC está indicado el tratamiento con esteroides sistémicos durante 10-14 días, pudiendo ser suficiente en la mayor parte de los casos dosis iguales o inferiores a 30 mg/6 horas durante tres días y después reducir de forma gradual. Recientemente Maltais et al han demostrado que altas dosis de CI pueden proporcionar resultados similares en pacientes con agudización de su EPOC, pero la evidencia disponible aún es escasa para poder recomendarlas como tratamiento habitual.

### **Exacerbaciones de la EPOC:**

Aunque no existe una definición uniforme para los episodios de agudización de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), estos se caracterizan por presentar uno o más de estos síntomas cardinales: incremento de la disnea habitual, aumento del volumen de expectoración y aparición de expectoración purulenta. Una vez excluidas las causas de agudización que requieren un tratamiento específico, como neumonía, neumotórax o insuficiencia cardíaca, se ha invocado otros factores desencadenantes, como algunos agentes ambientales o infecciones bronquiales bacterianas o víricas.

Si se tiene en cuenta, tal y como evidencian los estudios realizados mediante cultivo y determinaciones de anticuerpos, que los virus respiratorios están implicados del 20 al 30% de los casos de agudización. El aspecto de mayor relevancia desde el punto de vista terapéutico reside en qué medida la infección bacteriana es responsable o no de gran parte de los episodios y, en consecuencia, si el tratamiento antibiótico puede tener algún valor terapéutico en las agudizaciones.

Sabemos que a menudo se aíslan microorganismos bacterianos en las muestras respiratorias de los pacientes con EPOC en periodo de estabilidad, siendo *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* y *Moraxella catarrhalis* los patógenos más frecuentemente encontrados. Este fenómeno indica que con frecuencia la vía respiratoria inferior de los pacientes con EPOC está colonizada, sin que ello signifique que el paciente sufra una agudización o que deba ser tratado con antibióticos debido a esta circunstancia. También es conocido que, aunque el papel de la infección bacteriana en la agudización no es del todo bien conocido, muchos expertos consideran que al menos la mitad de los episodios de agudización tiene un origen bacteriano.

La cuestión más importante se centra en probar el beneficio real de los antibióticos, dado que los clínicos recomiendan su utilización, y su prescripción es cada vez más común. Sin embargo, generalizar esta práctica puede aumentar el gasto farmacéutico, especialmente si los médicos recurren de forma indiscriminada a nuevos antimicrobianos de amplio espectro o bien administran antibióticos a todos los pacientes con EPOC agudizados. Además, el costo de esta estrategia

terapéutica puede ir mas allá del aspecto puramente económico, ya que el empleo indiscriminado de nuevos antibióticos puede empeorar el grave problema de la emergencia de resistencias, que en la actualidad ya es bastante preocupante.

### **Estudios microbiológicos:**

Afirmar que el aislamiento de bacterias en las secreciones respiratorias equivale a la existencia de una infección es una cuestión controvertida. Recientemente, diversas líneas de investigación han abordado este problema utilizando nuevas modalidades de diagnóstico bacteriológico mediante cepillo protegido obtenido a través de fibrobroncoscopia, apoyando en firme el papel de la infección bacteriana como causa de colonización en paciente estable y también de agudización.

Las muestras obtenidas mediante la técnica broncoscópica del cepillado bronquial protegido en pacientes agudizados revelan crecimiento de bacterias patógenas en alrededor del 50% de los casos. En estas investigaciones *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* constituyen la mayor parte de microorganismos aislados, ya que están presentes en el 30-40% de los pacientes. *Moraxella catarrhalis* se encuentra en un porcentaje que oscila entre el 5 y el 15% del total de patógenos aislados.

Asimismo, patógenos no habituales en la flora bacteriana respiratoria como los bacilos Gramnegativos entéricos (*Escherichia coli*, *Enterobacter* spp, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Stenotrophomonas maltophilia*) se han aislado con frecuencia en muestras de esputo o cepillado bronquial en episodios de agudización graves que requerían ventilación mecánica o bien en pacientes con enfermedad avanzada definida por un volumen espirado forzado en el primer segundo (FEV1) inferior al 50% del valor teórico o de referencia no queda claro, sin embargo, si la presencia de bacilos gramnegativos entéricos y *Pseudomonas aeruginosa* es debida a un cambio en la bacteriología que aparece en la historia natural de la propia enfermedad, o bien viene dada por la influencia de factores modificables como el tratamiento antibiótico previo, la hospitalización reciente o el tratamiento con corticoides.

Por último, tal como queda demostrado en cultivos cuantitativos de las secreciones respiratorias obtenidas mediante cepillado bronquial protegido, los pacientes en fase de estabilidad tienen una carga bacteriana menor que durante el episodio de agudización. Se observa la presencia de una densidad bacteriana significativa en más del 50% de pacientes. Estos resultados parecen reforzar la importancia de la presencia de bacterias en la vía respiratoria distal, y muy especialmente de su concentración, y apoyan el protagonismo patogénico de las bacterias en las agudizaciones.

La frecuencia de aparición de los principales microorganismos, así como la probabilidad de resistencia antibiótica, varían según los factores de riesgo

presentes. En pacientes ambulatorios con agudizaciones leves o moderadas predomina la infección causada por *Haemophilus influenzae*, seguido de otros patógenos comunitarios, siendo muy raro el aislamiento de bacilos gramnegativos. Por el contrario, en pacientes con episodios de agudización mas grave es común la presencia de *Pseudomonas aeruginosa* y otros bacilos gramnegativos.

TABLA I

Recomendaciones para el diagnóstico microbiológico en las agudizaciones de la EPOC

<b>TIPO DE AGUDIZACION</b>	<b>RECOMENDACIONES</b>
LEVE	NINGUNA
Moderada-grave sin factores de riesgo para microorganismos no habituales	Ninguna
Moderada-grave con factores de riesgo para microorganismos no habituales	Tinción de Gram y cultivo de esputo
Grave con criterios de ingreso en UCI	Aspirado traqueal o cepillado bronquial
Mala respuesta al tratamiento antibiotico inicial	Tinción de Gram y cultivo de esputo

Con respecto al porcentaje de resistencias, en nuestro medio un 25-40% de las cepas de *Haemophilus influenzae* y hasta un 90% de *Moraxella catarrhalis* son productoras de betalactamasas, por lo que los antibióticos a emplear deben ser poco o nada susceptibles a la acción de estas enzimas. Además, desde hace años estamos asistiendo a un creciente aumento del aislamiento de cepas de neumococo resistente. Cuando se analiza la prevalencia de resistencia del neumococo a la penicilina en áreas geográficas, ésta puede alcanzar el 40-50%, mientras que el porcentaje de resistencia a los macrólidos está próximo al 30%. La aparición de microorganismos multirresistentes se ha asociado al empleo repetido de antibióticos betalactámicos, a la edad avanzada, o bien a la presencia de alcoholismo y enfermedad subyacente grave.

Por todo lo expuesto, y ya que los microorganismos aislados son diferentes en

diversas situaciones y sus resistencias también son variables y pueden condicionar cambios en el tratamiento antimicrobiano, es aconsejable obtener muestras respiratorias en los pacientes con EPOC agudizados de acuerdo con lo expuesto en la tabla I.

## Tratamiento antibiótico:

### Estudios controlados con placebo

Un estudio ideal sobre la eficacia de los antibioticos en las agudizaciones de la EPOC debería ser prospectivo, aleatorio, doble ciego y controlado con placebo. Sería conveniente incluir un número suficiente de casos con el fin de asegurar una muestra representativa de la población. El estudio precisa de métodos microbiológicos para ayudar a definir la causa de la agudización y, aparte del antibiótico elegido, los pacientes deben recibir idéntico tratamiento, incluyendo un régimen estandar de corticoides, dado que se ha demostrado que estos últimos fármacos son efectivos y reducen los síntomas de las agudizaciones. Otras cuestiones a tener en cuenta son la duración de los episodios de agudizacion, la frecuencia de ingresos hospitalarios y el desarrollo de neumonía.

TABLA II

Clasificación de las agudizaciones de la EPOC en relación con los cicloorganismos aislados

<b>GRUPO</b>	<b>DEFINICION</b>	<b>CARACTERISTICAS</b>	<b>MICROORGANISMOS</b>
I	EPOC leve, < 65 años, sin comorbilidad		H. influenzae, S. pneumoniae, M. catarrhalis
IIA	EPOC moderada-grave* sin riesgo de infección por Pseudomonas aeruginosa	< 4 pautas de tratamiento antibiótico en el último año	Igual que grupo I + bacilos gramnegativos entéricos ( E. coli. P. mirabilis, Enterobacter spp
IIB	EPOC moderada grave con riesgo de P. Aeruginosa	> 4 pautas de tratamiento antibiótico en el último año	Igual que grupo IIA **+ P. aeruginosa, S. maltophilia

\*Asimismo se incluye en este grupo a los pacientes con EPOC leve, mayores de 65 años o con comorbilidad. \*\* Riesgo de infección por S. aureus, S. pneumniae resistente o

*bacilos gramnegativos con factores de resistencia añadidos.*

A pesar de que la mayoría de las recomendaciones aconsejan el empleo de antibióticos, ninguno de los estudios aleatorios, doble ciego y controlados con placebo realizados en las últimas cuatro décadas satisface todos, o al menos la mayoría de los criterios mencionados y no responden completamente la cuestión referente al beneficio real del tratamiento antibiótico.

En la mejor serie publicada sobre este tema se sigue que el 40% de los episodios de agudización responden de forma satisfactoria al tratamiento antibiótico. En este estudio los pacientes se estratificaron según tuvieran, tres (tipo 1), dos (tipo 2) y uno (tipo 1) síntomas cardinales. A pesar de que los antibióticos utilizados en aquel estudio no serían los mejores hoy en día, demostraron ser beneficiosos en las agudizaciones tipo 1 y 2. Un análisis que incluyó nueve estudios controlados con placebo sugirió un modesto pero significativo beneficio global, en especial con respecto a los episodios más graves. En este sentido, un estudio reciente realizado de forma prospectiva y controlada sobre 93 pacientes con EPOC que requerían ventilación mecánica demuestra que el tratamiento con ofloxacino reduce de forma significativa la necesidad de nuevos antibióticos, la duración de la ventilación artificial y de la estancia hospitalaria. Por el contrario, otro estudio aleatorio en pacientes muy leves demostró la inutilidad de este tratamiento.

## **Estudios comparativos entre antibióticos**

La eficacia del tratamiento antibiótico es un tema muy polémico que ha generado en los últimos años gran cantidad de estudios comparativos con el objeto de mostrar las ventajas de nuevos agentes de amplio espectro antimicrobiano. Este tipo de estudios que tratan de comparar un antibiótico con otro podrían clarificar el beneficio de la utilización de estos agentes. Desafortunadamente, muchos de ellos suelen presentar un diseño deficiente, la calidad de los resultados alcanzan niveles de evidencia II y III y, por tanto, deben ser interpretados con cautela. Las quinolonas de última generación, gracias a sus propiedades de espectro y farmacocinética y penetración tisular, podrían ser potencialmente más eficaces que otros antibióticos. El estudio Globe, realizado con una quinolona que no va a estar en nuestro mercado (gemifloxacino), corrobora esta sugerencia cuando se compara con claritromicina.

## **Pautas de tratamiento antimicrobiano empírico**

Con base en la combinación de varios factores de riesgo, se han propuesto diversos esquemas terapéuticos para estratificar los pacientes agudizados.

TABLA III

Pautas de tratamiento antibiótico empírico en los episodios de agudización de la EPOC

<b>Grupo</b>	<b>Definición</b>	<b>Antibiótico oral</b>	<b>Antibiótico parenteral</b>
I	EPOC leve	Amoxicilina-ácido clavulánico Macrólidos (azitromicina, claritromicina) Levofloxacino Moxifloxacino	
IIA	EPOC moderada grave	Amoxicilina-ácido clavulánico* Levofloxacino Moxifloxacino	Levofloxacino, cefalosporina de tercera generación o amoxicilina-ácido clavulánico
IIB	EPOC moderada-grave con riesgo para <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ciprofloxacino ( según antibiograma )	Betalactámico parenteral con actividad antipseudomónica

\* Se recomiendan dosis altas de amoxicilina (875-1.000 mg por toma). La cefuroxima-axetilo es una alternativa de segunda línea para la amoxicilina-ácido clavulánico,

\*\*Cefepima, piperacilina-tazobactam o un carbapenem asociado o no a un aminoglucósido.

Aunque pocos estudios han logrado estratificar los pacientes de acuerdo con la presencia o no de factores de riesgo para microorganismos específicos, y los esquemas propuestos todavía no se han validado, algunos criterios se han investigado con el fin de identificar los factores predictivos en la recuperación tras un episodio de agudización. Estos esquemas de estratificación incorporan dos conceptos diferentes: en primer lugar, los pacientes afectados de una enfermedad pulmonar crónica más avanzada (menor FEV1) presentan un riesgo incrementado para microorganismos gramnegativos y cepas de neumococo resistente; en segundo lugar, los pacientes que sufren un episodio de agudización más grave necesitan un tratamiento empírico inicial más agresivo, dado que el coste del fracaso terapéutico, tanto en términos económicos como médicos, puede ser muy elevado.

La elección de la pauta empírica más apropiada debería basarse en los siguientes factores: a) la edad del paciente (mayor o menor de 65 años); b) la gravedad de la enfermedad (definida en función del FEV: 60-80%, 40-60% y menor del 40%);

c) la presencia o no de comorbilidad significativa, y d) el riesgo de infección por *Pseudomonas aeruginosa*, establecido por el uso repetido de antibióticos durante el año previo. Tablas I-III.

### **LECTURAS RECOMENDADAS.**

1. Buist AS, Celli B, Dahl R, et al. Panel discussion on ATS and ERS guidelines on COPD: is there a need for national guidelines.? *Eur Respir Rev* 1996; 6:250-2.
2. American Thoracic Society . Standards for the diagnosis and care of patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; S 84- S 96.
3. Global initiative for COPD (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease NHLBI/WHO workshop report. UPDATED 2003.
4. Baldi S, Miniati M, Bellina CR. Relationship between extent of pulmonary emphysema by high resolution computed tomography and lung elastic recoil in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 585-89.
5. Liesker JJ, Wijkstra PJ, Koeter KH, Postma DS. A systematic review of the effects of bronchodilators on exercise capacity in patients with COPD. *Chest* 2002;12(2): 597-608.
6. Aalberts R, Ayres J, Backer V, et al. Formoterol in patients with COPD: a randomized, controlled 3 month trial. *Eur Respir J* 2002;19(5):936-43.
7. Conferencia de consenso sobre enfermedad pulmonar obstructiva crónica de la SEPAR. *Archivos de bronconeumología* 2003;39 (supl 3):7-47.
8. Asociación Colombiana de Neumología y Cirugía de Tórax. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica- EPOC. Diagnóstico y manejo integral. Recomendaciones. *Rev Colomb Neumol* 2003; 15(supl); S1 – S34.