

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Tratamiento del paciente estable

J. Fernández Guerra, F. Marín Sánchez, J.M. García Jiménez

DEFINICIÓN DE EPOC

La estrategia global para el diagnóstico, tratamiento y prevención de la EPOC (GOLD)⁽¹⁾ la define como: "... una enfermedad prevenible y tratable con algunos efectos extrapulmonares significativos que pueden contribuir a la gravedad en pacientes individuales. El componente pulmonar se caracteriza por una obstrucción al flujo aéreo que no es totalmente reversible. La obstrucción al flujo aéreo es generalmente progresiva y se asocia con una respuesta inflamatoria anormal del pulmón a partículas o gases nocivos". Similares son las definiciones del documento de consenso⁽²⁾ elaborado por la Sociedad Torácica Americana (ATS) y la Sociedad Europea Respiratoria (ERS) y la guía clínica⁽³⁾ de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) y la Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). La EPOC debe diferenciarse de otras enfermedades que también cursan con disminución crónica del flujo aéreo, pero que tienen una causa específica (obstrucción de la vía aérea superior, fibrosis quística, asma, bronquiectasias y bronquiolitis obliterante).

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

El principal factor de riesgo asociado a la EPOC es, sin duda, el humo del tabaco. La exposición continuada a productos de la combustión de biomasa en ambientes cerrados también se ha asociado a EPOC⁽⁴⁾. Probablemente también existen factores

genéticos, aún desconocidos, que explicarían por qué sólo un 25% de los fumadores desarrollan EPOC, así como la mayor incidencia en algunas familias; el único conocido es el déficit hereditario de alfa-1-antitripsina, un inhibidor de proteasas séricas, cuya falta causa enfisema pulmonar.

El hecho de que la inflamación bronquial se perpetúe, sobre todo en los estadios más avanzados, a pesar de cesar la exposición al tabaco, ha generado una pujante teoría autoinmune. Así, se ha demostrado el desarrollo de enfisema pulmonar en ratas por un mecanismo autoinmune, sin intervención del tabaco⁽⁵⁾. El porcentaje de anticuerpos frente al epitelio respiratorio es superior en pacientes con EPOC⁽⁶⁾ y existen alteraciones en los linfocitos T reguladores⁽⁷⁾. Sin embargo, la patogenia y relevancia de la inflamación asociada a la EPOC es todavía desconocida.

EPIDEMIOLOGÍA

La EPOC es una de las enfermedades más prevalentes en la población general. En el estudio de prevalencia IBERPOC se demostró que afecta al 9% de la población española comprendida entre 40 y 69 años, siendo la prevalencia mayor en edades avanzadas de la vida. Es más frecuente en varones, aunque la prevalencia en mujeres está aumentando, como consecuencia del aumento en la proporción de mujeres fumadoras. Presenta una morbilidad elevada, derivada de las frecuentes con-

sultas de los pacientes, que persisten sintomáticos a pesar del tratamiento. A su vez, las frecuentes exacerbaciones, en torno a tres por año, son motivo de consultas ambulatorias y a los servicios de urgencias, generando frecuentes ingresos. Representa la 4ª causa mundial de muerte y se estima que sea la 3ª en el año 2020. Todo esto se traduce en unos altos costes económicos directos e indirectos.

DIAGNÓSTICO

La sospecha debe establecerse en todo paciente en torno a los 40 años que presente tos crónica, expectoración crónica, disnea progresiva y/o historia de exposición a los factores de riesgo (sobre todo, tabaco)⁽¹⁾. Para la confirmación es imprescindible la espirometría, que demostrará obstrucción en las vías aéreas no reversible ($FEV_1/FVC < 0,7$) tras administración de al menos 4 inhalaciones de 100 microgramos de salbutamol⁽⁸⁾.

Anamnesis y exploración física

En la historia clínica es importante recoger los antecedentes familiares de enfermedades respiratorias, historia de tabaquismo con el consumo acumulado de tabaco en paquetes-año (número de años fumando multiplicado por el número de cigarrillos fumados al día dividido entre 20), la profesión, el número de exacerbaciones e ingresos por año, la existencia de comorbilidades, cada vez más importantes en el pronóstico (enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus, trastornos de ansiedad-depresión y osteoporosis) y el tratamiento habitual. Se preguntará por los síntomas más frecuentes: tos (habitualmente productiva), expectoración, limitación al ejercicio y disnea. Esta última al principio ocurrirá al realizar esfuerzos intensos y podrá ir progresando con la enfermedad hasta esfuerzos mínimos. Se aconseja utilizar la escala de disnea del *British Medical Research Council* (Tabla I), predictora de calidad de vida y supervivencia.

Los aspectos más importantes a tener en cuenta en la exploración son los siguientes:

- El nivel de conciencia (consciente, confuso, somnoliento, estuporoso y comatoso).
- El grado de coloración de la piel, cianótica si existe hipoxemia e hipercapnia.

Tabla I. Escala de disnea del *British Medical Research Council* (MRC)

- **Grado 0.** Ausencia de disnea salvo con ejercicio intenso
- **Grado 1.** Disnea al andar deprisa o al subir una cuesta poco pronunciada
- **Grado 2.** Incapacidad de mantener el paso con personas de su edad, caminando en llano, o tener que parar a descansar al andar en llano
- **Grado 3.** Tener que parar a descansar al andar unos 100 metros o a los pocos minutos
- **Grado 4.** La disnea impide al paciente salir de casa o aparece con actividades como vestirse

- La presencia de asterixis, que podrá ser indicativa de hipercapnia.
- El estado nutricional, anotando en la historia el índice de masa corporal (peso en kilos/talla en metros cuadrados), predictor independiente de mortalidad.
- El patrón respiratorio, anotando la frecuencia respiratoria.
- La auscultación cardiaca para detectar posibles arritmias, soplos o extratonos.
- La auscultación respiratoria (los hallazgos más frecuentes son la disminución del murmullo vesicular o la presencia de roncus y sibilancias).
- La exploración de miembros inferiores (en los pacientes con cor pulmonale podremos detectar edemas maleolares).

Pruebas complementarias recomendadas en la evaluación inicial⁽³⁾

- **Espirometría forzada:** es la prueba de referencia para el diagnóstico y establecer la gravedad (Tabla II). Aunque en la prueba broncodilatadora puede existir alguna mejoría de los valores del FEV_1 , una respuesta importante haría pensar en el diagnóstico de asma.
- **Radiografía de tórax posteroanterior y lateral:** mostrará zonas de enfisema o aumento de la trama bronquial y nos servirá para descartar otros procesos. No existe acuerdo sobre la frecuencia con que se debe realizar en las revisiones. La SEPAR aconseja repetirla si aparecen

Tabla II. Clasificación de la EPOC según el FEV₁

Grado de gravedad	FEV ₁ posbroncodilatación (%)
Leve	≥ 80
Moderada	50-79
Grave	30-49
Muy grave	< 30 o < 50 con insuficiencia respiratoria crónica

nuevos síntomas, dada la alta incidencia de carcinoma pulmonar en estos pacientes⁽³⁾.

- **Hemograma:** es frecuente encontrar policitemia (hematocrito > 55%) en pacientes con hipoxemia, sobre todo si continúan fumando. La anemia es prevalente e indica mal pronóstico en pacientes con oxigenoterapia crónica⁽⁹⁾.
- **Gasometría arterial:** indicada en pacientes con FEV₁ < 50%^(1,3,10) para valorar la posible presencia de insuficiencia respiratoria o cuando existan signos clínicos sugestivos de insuficiencia respiratoria o fallo cardíaco derecho. Imprescindible para establecer la necesidad de oxigenoterapia domiciliaria, aunque en el seguimiento puede ser válida la pulsioximetría, evitando la gasometría arterial si la saturación de oxígeno es mayor a 92%^(1,10,11). Se recomienda que los centros de atención primaria dispongan de pulsioximetría para el control de estos pacientes⁽¹¹⁾.
- **Volúmenes pulmonares estáticos:** útiles en pacientes con FEV₁ < 50% y valoración preoperatoria de candidatos a cirugía pulmonar⁽³⁾, encontrándose aumentados los valores. La medición de la capacidad inspiratoria es útil en la evaluación del atrapamiento aéreo y de la respuesta al tratamiento⁽³⁾.
- **Capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO):** en pacientes con FEV₁ < 50%, en la valoración preoperatoria de candidatos a cirugía pulmonar y en cualquier caso de EPOC en que se sospeche enfisema, donde los valores se encontrarán disminuidos⁽³⁾.
- **ECG:** útil para determinar comorbilidad cardíaca (isquemia o arritmias).
- **Ecocardiograma:** debe realizarse si se sospecha hipertensión pulmonar significativa, si bien el patrón oro sigue siendo el cateterismo.
- **Pruebas de ejercicio:** son muy útiles en pacientes con FEV₁ < 50%, disnea desproporcionada al grado de obstrucción, para valorar la respuesta tras cambios de tratamiento, en programas de rehabilitación y en la valoración del riesgo quirúrgico, capacidad laboral y necesidad de oxígeno líquido para deambulación. El test de marcha de 6 minutos, además de estar estandarizado y ser fácil de realizar, es predictor de mortalidad.

Otras pruebas complementarias

- **TAC de tórax:** se recomienda su uso en el estudio prequirúrgico de la cirugía de la EPOC y para el diagnóstico de bronquiectasias o neoplasias^(3,11).
- **Cuestionarios de calidad de vida:** aunque son muy utilizados en ensayos clínicos, requieren un tiempo no despreciable para su realización, por lo que no se utilizan de forma rutinaria. Sin embargo son muy útiles para valorar los cambios al tratamiento y los resultados de programas de rehabilitación. Los más utilizados son el *Chronic Respiratory Disease Questionnaire* (CRDQ) de Guyatt y el cuestionario del Hospital St. George de Londres (SGRQ).
- **Determinación de alfa-1-antitripsina:** aunque la GOLD⁽¹⁾ recomienda determinarla en pacientes con EPOC menores de 45 años o con antecedentes familiares de EPOC, se recomienda realizar una determinación sérica a todos los pacientes, al menos una vez en la vida⁽¹¹⁾.
- **Estudios del sueño:** indicados si se sospecha la coexistencia de síndrome de apneas del sueño, si existe poliglobulia y/o signos de insuficiencia cardíaca derecha o hipoxemia en pacientes con enfermedad moderada^(1,3,11).
- **Valoración de la función muscular respiratoria:** si se sospecha disfunción muscular respiratoria, parálisis diafragmática o disnea desproporcionada al grado de obstrucción⁽³⁾.
- **Cultivo de esputo:** puede ser de utilidad en los pacientes con esputo purulento persistente.

Tabla III. Índice BODE⁽¹²⁾

	Puntuación en el índice			
	0	1	2	3
FEV ₁ (% del teórico)	≥ 65	50-64	36-49	≤ 35
Distancia en 6 minutos (metros)	≥ 350	250-349	150-249	≤ 149
Escala disnea MRC	0-1	2	3	4
IMC	> 21	≤ 21		

MRC: Medical Research Council. IMC: índice de masa corporal.

Tabla IV. Tratamiento de la EPOC estable según la GOLD⁽¹⁾

Estadio I. EPOC leve	FEV ₁ /FVC < 70% FEV ₁ ≥ 80% Síntomas intermitentes	Asociar broncodilatadores de acción corta a demanda
Estadio II. EPOC moderada	FEV ₁ /FVC < 70% 50% ≤ FEV ₁ < 80% Disnea con actividades habituales	Asociar tratamiento regular con uno o más broncodilatadores de acción prolongada (BAL) Asociar rehabilitación
Estadio III. EPOC grave	FEV ₁ /FVC < 70% 30% ≤ FEV ₁ < 50%	Corticoides inhalados (asociados al BAL) si hay exacerbaciones repetidas (3 último año)
Estadio IV. EPOC muy grave	FEV ₁ /FVC < 70% FEV ₁ < 30% o FEV ₁ < 50% Con insuficiencia respiratoria	Asociar oxigenoterapia si existe insuficiencia respiratoria Considerar opciones quirúrgicas

te en fase estable para caracterizar la flora bacteriana colonizante, o bien en aquellos que tengan frecuentes agudizaciones⁽¹¹⁾.

VALORACIÓN DE LA GRAVEDAD

Hasta ahora, la gravedad de la EPOC se sigue estableciendo con la espirometría. Sin embargo, dado que es una enfermedad sistémica, la SEPAR aconseja realizar a los pacientes graves el índice multidimensional BODE (Tabla III), donde una puntuación mayor a 7 indica una mortalidad muy elevada⁽¹²⁾. Se aconseja remitir a los pacientes a unidades de trasplante cuando la puntuación BODE sea > 5, e incluirlos en lista de espera cuando sea 7⁽¹³⁾.

TRATAMIENTO

El manejo debe ser integral y el tratamiento farmacológico basado en los síntomas, la tolerancia al ejercicio, el grado de obstrucción en la espirometría, la frecuencia de exacerbaciones y las comorbida-

des. La Tabla IV refleja el tratamiento propuesto por la GOLD⁽¹⁾. La terapia escalonada sigue siendo válida, aunque con el tiempo se definirán otros factores y fenotipos de EPOC que pueden influir en el éxito de las distintas modalidades de tratamiento.

Los medicamentos más útiles son los broncodilatadores, siendo la vía inhalada la preferida⁽¹⁾. Es conveniente realizar un tratamiento progresivo, introduciendo las diferentes opciones terapéuticas en función de los síntomas y de los beneficios obtenidos, que serán valorados mediante la espirometría, la mejoría de la disnea, la calidad de vida y las pruebas de ejercicio. Es muy importante enseñar al paciente la técnica inhalatoria y revisarla con frecuencia. Al decidir el tipo de dispositivo (cartuchos presurizados con o sin cámara espaciadora, sistema turbuhaler, sistema accuhaler, etc.) hay que considerar la habilidad de uso y las preferencias del paciente, evitando prescribir diferentes tipos de dispositivos.

Tabla V. Fármacos inhalados más utilizados en la EPOC

Fármaco	Nombre comercial	Dosis unitaria	Posología en la EPOC
Salbutamol	Ventolin	100 µg	100-400 µg/4-6 horas
	Buto asma		
	Salbutamol aldo union		
Terbutalina	Terbasmin inhalador	250 µg	250-500 µg/4-6 horas
	Terbasmin turbuhaler	500 µg	
Bromuro de ipratropio	Atrovent inhalador	20 µg	20-80 µg/6-8 horas
	Atrovent inhaletas	40 µg	
Formoterol	Foradil inhalador	12 µg	9-12 µg/12 horas
	Foradil aerolizer		
	Neblik inhalador		
	Neblik aerolizer		
	Oxis turbuhaler	4,5 y 9 µg	
Salmeterol	Inaspir inhalador	25 µg	50 µg/12 horas
	Inaspir accuhaler	50 µg	
	Beglan inhalador	25 µg	
	Beglan accuhaler	50 µg	
	Betamican aerosol	25 µg	
	Betamican accuhaler	50 µg	
	Serevent	25 µg	
	Serevent accuhaler	50 µg	
Tiotropio	Spiriva	22,5 µg	22,5 µg/24 horas
Formoterol + budesónida	Symbicort turbuhaler	160/4,5 µg	320/9 µg cada 12 horas
	Symbicort forte	320/9 µg	
	Rilast turbuhaler	160/4,5 µg	
	Rilast forte	320/9 µg	
Salmeterol + fluticasona	Plusvent inhalador	25/50, 25/125, 25/250 µg	50/500 µg cada 12 horas
	Inaladuo inhalador		
	Anasma inhalador		
	Seretide inhalador		
	Plusvent accuhaler		
	Inaladuo accuhaler		
	Anasma accuhaler		
	Seretide accuhaler		

Tratamiento farmacológico

Beta-agonistas y anticolinérgicos de corta duración

Son los de elección a demanda para pacientes con síntomas intermitentes. Los más utilizados son salbutamol, terbutalina y bromuro de ipratropio. Las

dosis se encuentran recogidas en la Tabla V. Han demostrado beneficio funcional en los síntomas y en la tolerancia al ejercicio. Los beta-agonistas de corta duración podrían ser los de elección por su inicio de acción más rápido que ipratropio, sin embargo producen palpitaciones y temblor con mayor frecuencia. El ipratropio debe utilizarse con

cautela en pacientes con hipertrofia prostática benigna o glaucoma.

Beta-agonistas y anticolinérgicos de larga duración

De elección en pacientes con síntomas persistentes, que afectan a las actividades de su vida diaria y que no están controlados con broncodilatadores de acción corta, los cuales deben dejarse como medicación de rescate. El cumplimiento del tratamiento es mejor en relación a los broncodilatadores de corta duración debido a la posología más cómoda. Salmeterol y formoterol son los beta-agonistas (BAL) y tiotropio el anticolinérgico de larga duración (Tabla V). Han demostrado mejorar la función pulmonar, los síntomas, la calidad de vida, la capacidad de ejercicio y disminuyen la frecuencia de exacerbaciones^(14,15). Si bien tiotropio no reduce la pendiente de caída del FEV₁ respecto al grupo placebo (probablemente porque en ambos grupos aproximadamente un 60% estaban ya en tratamiento con BAL y corticoides inhalados), sí retrasa su deterioro a los 4 años de manera significativa, mejora el atrapamiento aéreo, reduce la probabilidad de exacerbaciones un 14% y disminuye el riesgo relativo de eventos cardíacos (infarto agudo de miocardio e insuficiencia cardíaca congestiva) e insuficiencia respiratoria⁽¹⁵⁾. Estos resultados son manifiestos desde estadios precoces de la enfermedad (EPOC moderada), lo que sugiere que podría ser el broncodilatador de elección. Tiotropio también ha demostrado ser superior a ipratropio en mejoría de función pulmonar, síntomas y calidad de vida.

La asociación de broncodilatadores con diferente mecanismo de acción es beneficiosa en función pulmonar y podría constituir el siguiente escalón de tratamiento. La asociación de tiotropio con formoterol consigue mejorías significativas, respecto a tiotropio sólo, en FEV₁ y capacidad inspiratoria⁽¹⁶⁾, y parece superior a la asociación salmeterol/fluticasona en función pulmonar durante el día en EPOC moderada⁽¹⁷⁾.

Corticoides inhalados

El principal beneficio demostrado ha sido la reducción de la tasa de exacerbaciones un 25% y

la mejoría en la calidad de vida en FEV₁ < 50%, por lo que están indicados en pacientes con exacerbaciones frecuentes. La GOLD⁽¹⁾ los recomienda a partir de tres exacerbaciones anuales y la ATS/ERS⁽²⁾ con una única exacerbación en los últimos doce meses que haya requerido tratamiento con antibióticos o corticoides orales. Las evidencias actuales indican que no reducen la mortalidad y podrían aumentar la incidencia de neumonías en pacientes con dosis más elevadas (> 1.000 µg/día de beclometasona)⁽¹⁸⁾. El ensayo TORCH⁽¹⁹⁾, en febrero de 2007, encontró un incremento significativo de neumonía en los pacientes tratados con corticoides inhalados solos (RR 1,53; IC95% 1,24-1,89) respecto a placebo. Dado que había sido un hallazgo casual no descrito con anterioridad, comentaban sus autores que el protocolo no había contemplado ni la definición de neumonía ni su confirmación radiológica. Desde entonces, varios estudios han confirmado que el uso de corticoides inhalados incrementa el riesgo de neumonía en pacientes con EPOC. En noviembre de 2008 JAMA⁽²⁰⁾ publica un metaanálisis que incluye once ensayos aleatorizados y más de 14.000 pacientes con EPOC tratados con corticoides inhalados. Su empleo se asoció con un incremento significativo del 34% en el riesgo de neumonía (RR 1,34; IC95% 1,03-1,75), aunque sin consecuencias sobre la mortalidad total. Este mismo año, Arch Intern Med⁽²¹⁾ publica otro metaanálisis que analiza el uso a largo plazo de corticoides inhalados en EPOC. En el análisis se incluyen 18 ensayos clínicos y 16.996 pacientes con EPOC tratados durante al menos 24 semanas con un corticoide inhalado. Nuevamente su empleo se asocia a un mayor riesgo de neumonía (RR 1,60; IC95% 1,33-1,92) y neumonía grave (RR 1,71; IC95% 1,46-1,99), aunque no encuentra significación estadística en el riesgo de mortalidad relacionada con la neumonía, ni en la mortalidad total. Para algunos autores estos riesgos (neumonía) limitarían su beneficio (disminución de exacerbaciones) y su utilidad en el tratamiento de la EPOC estable. En todo caso, si recordamos las recomendaciones de la guía GOLD⁽¹⁾, añadir un corticoide inhalado en pacientes con EPOC severa (FEV₁ < 50% del teórico) y exacerbaciones repetidas (por ejem-

plo, 3 en los últimos 3 años) puede disminuir el número de exacerbaciones y mejorar la calidad de vida. Por contra, no se aconseja cuando el paciente presenta EPOC leve-moderada. Sigue sin establecerse la dosis diaria más adecuada de corticoides inhalados y actualmente no deberían usarse sin asociar a BAL, por su mayor incidencia de mortalidad⁽²²⁾.

Combinación de beta-agonistas de larga duración y corticoides inhalados

En pacientes que ya estén en tratamiento con broncodilatadores de larga duración y corticoides inhalados (tratamiento combinado) es aconsejable usar ambos fármacos en el mismo dispositivo, ya que puede favorecer el cumplimiento del tratamiento. En los ensayos realizados con tratamiento combinado, la combinación salmeterol/fluticasona es mejor que ambos fármacos por separado en mejoría de la función pulmonar, síntomas, calidad de vida y reducción de exacerbaciones⁽¹⁹⁾, si bien con un aumento del riesgo de neumonías. No existen evidencias sólidas de reducción de mortalidad, al menos durante un periodo de tres años de tratamiento⁽¹⁹⁾. La asociación budesónida/formoterol en esta patología sí se ha asociado a prevención de exacerbaciones, con mejores índices en mejoría de calidad de vida⁽²³⁾. Salmeterol/fluticasona en comparación con tiotropio en pacientes con FEV₁ < 50% también es mejor en mejoría de calidad de vida y reducción de mortalidad⁽²⁴⁾. La adición de tiotropio al tratamiento con salmeterol/fluticasona no disminuye la tasa de exacerbaciones, aunque mejora la función pulmonar, la calidad de vida y reduce las hospitalizaciones de pacientes con EPOC grave⁽²⁵⁾, por lo que esta triple terapia podría ser el tratamiento más adecuado. En este sentido, datos recientes señalan que el tratamiento con budesónida/formoterol junto con tiotropio es bien tolerado y reduce el riesgo de exacerbaciones graves comparado con tiotropio solo en pacientes con EPOC⁽²⁷⁾.

Corticosteroides orales

No se recomienda su uso como tratamiento a largo plazo debido a la falta de evidencia de bene-

ficio y a la fuerte evidencia de efectos secundarios⁽¹⁾. Su efecto a corto plazo no predice la eficacia de los corticoides inhalados a largo plazo.

Teofilinas

Su uso ha descendido en las últimas décadas, debido a su baja relación beneficio/efectos secundarios y a la mayor eficacia de los nuevos broncodilatadores inhalados. Tienen un efecto moderado sobre el FEV₁ y la FVC y mejoran levemente la tensión arterial de gases en EPOC moderada y severa⁽²⁷⁾. Indicadas en pacientes sin mejoría de su disnea tras tratamiento con broncodilatadores de larga duración y corticoides inhalados, manteniéndolas en caso de beneficio probado y con monitorización periódica de niveles plasmáticos (nivel sérico recomendado, 5-15 µg/dl). Se recomienda administrar una dosis matutina y otra por la tarde para evitar el insomnio. Otros efectos secundarios frecuentes son náuseas, dispepsia y temblor.

Mucolíticos

El uso de mucolíticos en la EPOC ha sido controvertido, por su baja eficacia y la dificultad para valorar sus efectos. En varios metaanálisis y en una revisión sistemática⁽²⁸⁾ se concluye que el uso de mucolíticos (sobre todo N-acetilcisteína) produce una pequeña disminución significativa del número de exacerbaciones, pero sólo en aquellos que no usan corticoides inhalados⁽²⁹⁾. En un estudio⁽³⁰⁾ carbocisteína reduce el número de exacerbaciones en comparación con placebo en pacientes con FEV₁ medio del 44%, pero el porcentaje de pacientes que usaban corticoides inhalados (18%), anticolinérgicos (11%) o beta-agonistas (21%) era muy bajo. El consenso NEUMOSUR⁽¹¹⁾ los aconseja de forma continuada en pacientes con esputo viscoso, difícil de expectorar, si se constata mejoría de dichos síntomas.

Vacunas

En un estudio retrospectivo de cohortes la vacuna frente al virus influenza ha demostrado reducir la enfermedad grave, las hospitalizaciones y la mortalidad. Una revisión sistemática⁽³¹⁾ demuestra reducción de las exacerbaciones en pacientes con EPOC,

debiendo administrarse anualmente a todos los pacientes.

La vacuna antineumocócica de 23 serotipos es eficaz en individuos inmunocompetentes para evitar la enfermedad neumocócica invasiva y la neumonía bacteriémica, recomendándose en pacientes con EPOC mayores de 65 años^(1,3,11). En las EPOC menores de 65 años es eficaz para prevenir las neumonías de la comunidad, sobre todo en pacientes con FEV₁ < 40%⁽³²⁾, a los que debe ofrecerse^(1,11).

Alfa-1-antitripsina (AAT)

Los datos de efectividad derivan de estudios comparativos de seguimiento⁽³³⁾ que demuestran disminución significativa en la caída del FEV₁ en pacientes con FEV₁ del 30-60%. En el registro de Estados Unidos también se observa una reducción del 36% en la mortalidad con el tratamiento sustitutivo⁽³³⁾. Son candidatos al tratamiento los pacientes jóvenes con deficiencia grave de alfa-1-antitripsina hereditaria (fenotipo PiZZ o variantes raras deficitarias) y enfisema establecido^(1,3,11,33). En España disponemos de dos preparados de AAT procedente de plasma humano para administración intravenosa: Prolastina® y Trypsone®. Aunque en ficha técnica se recomienda la dosis de tratamiento de 60 mg/kg/semana, diversos estudios han demostrado la eficacia y seguridad de pautas cada 14, 21 y 28 días⁽³³⁾.

Tratamiento no farmacológico

Deshabitación tabáquica

Debe animarse a todos los fumadores a dejar de fumar, ya que es la única medida que puede evitar el progreso de la enfermedad, siendo la más costo-efectiva. Además de integrar al paciente en un programa con apoyo psicosocial debe ofertarse ayuda con terapia sustitutiva con nicotina o bupropion^(1-3,11), las cuales han demostrado ser más efectivas en pacientes con EPOC que el apoyo psicosocial aislado⁽³⁴⁾. Vareniclina, un agonista parcial de los receptores nicotínicos centrales, es eficaz y superior a bupropion⁽³⁵⁾, siendo recomendada^(1,3).

Rehabilitación respiratoria

La eficacia de la rehabilitación respiratoria (RR) en la EPOC ha sido demostrada en un gran número de ensayos controlados y es recomendada por las diferentes sociedades neumológicas y guías de práctica clínica basadas en la evidencia^(1-3,11). Una revisión sistemática⁽³⁶⁾ concluye que la RR mejora la disnea, la fatiga y aumenta la sensación de control de la enfermedad por parte del paciente por encima del nivel significativo desde un punto de vista clínico. La mejoría media en la capacidad de ejercicio fue modesta (un promedio de 48 metros en el test de marcha de 6 minutos). Los programas de RR disminuyen la utilización de recursos sanitarios y parecen asociarse con un aumento de la supervivencia⁽¹¹⁾. Debe ofrecerse a todos los pacientes que persistan con disnea o intolerancia al ejercicio a pesar de un tratamiento farmacológico óptimo, independientemente del grado de obstrucción en la espirometría. La edad avanzada tampoco es una contraindicación. Existen distintos componentes, aunque el más eficaz es el entrenamiento a resistencia de los miembros inferiores en bicicleta ergométrica o tapiz rodante. También se pueden obtener buenos resultados con programas realizados en el domicilio del paciente. Andar a diario puede ser beneficioso, y debería recomendarse de forma general a todos los pacientes con EPOC⁽¹¹⁾.

Fisioterapia respiratoria

Es difícil establecer conclusiones sólidas, debido a la gran variedad de técnicas. Una revisión sistemática⁽³⁷⁾ incluye 7 ensayos de calidad, con escaso número de pacientes, y concluye que la evidencia es limitada en el incremento de la producción de esputo.

Oxigenoterapia crónica domiciliaria (OCD)

La OCD a largo plazo mejora la supervivencia de un grupo seleccionado de pacientes con EPOC con hipoxemia grave (PaO₂ arterial menor de 55 mmHg [8,0 kPa]), siendo ésta la principal indicación con evidencias sólidas, no así en los pacientes con hipoxemia de leve a moderada o aquellos con desaturación arterial nocturna exclusivamente⁽³⁸⁾. También debe ofrecerse a pacientes con

PaO₂ entre 55 y 59 mmHg con hipertensión pulmonar, edemas por insuficiencia cardíaca derecha o hematocrito mayor al 55%^(1-3,11). Es necesario administrarla en dosis adecuada para mantener una PaO₂ > 60 mmHg o SatO₂ > 90% y durante un periodo mínimo de 15 horas al día. Son recomendaciones basadas en consenso de expertos las siguientes:

- Sistemas portátiles de oxígeno en pacientes con PaO₂ mayor a 60 mmHg si existe desaturación menor al 92% en el test de marcha de 6 minutos, siempre y cuando se compruebe su normalización, mejoría sintomática y de la distancia recorrida en el test repetido con mochila de oxígeno líquido⁽¹¹⁾.
- Oxigenoterapia durante el sueño en pacientes con PaO₂ diurna > 60 mmHg si presentan durante más del 30 % del tiempo de sueño una SatO₂ < 90% acompañada de hipertensión pulmonar, insuficiencia cardíaca derecha o poliglobulia^(2,3,11).

Para iniciar la OCD el paciente debe estar estable, con tratamiento correcto ajustado a su grado de severidad y es recomendable que haya dejado de fumar. La primera prescripción de oxígeno debe ser evaluada a los 2-3 meses, para confirmar la persistencia o no de los criterios de indicación.

Tratamientos quirúrgicos

El trasplante pulmonar es la opción de tratamiento más adecuada para pacientes menores de 60 años, con enfermedad avanzada en insuficiencia respiratoria. Este tema es abordado en otro capítulo del libro.

La cirugía de reducción de volumen pulmonar puede ser una alternativa al trasplante pulmonar en pacientes muy seleccionados. Indicada en pacientes con enfisema de distribución heterogénea, de predominio en lóbulos superiores, con baja tolerancia al esfuerzo y con FEV₁ y DLCO > 20%, mejorando la supervivencia a los 4 años, la tolerancia al ejercicio y la calidad de vida^(3,11). El uso de válvulas intrabronquiales es una técnica alternativa segura y menos invasiva, en fase de investigación, que ha demostrado mejoría en la calidad de vida⁽³⁹⁾.

Apoyo nutricional

Tanto la obesidad como la desnutrición son frecuentes en la EPOC. En la obesidad es importante ayudar al paciente a perder peso con dieta hipocalórica y ejercicio, mejorando la disnea y disminuyendo la probabilidad de presentar síndrome de apneas del sueño asociado. Un IMC < 20 es predictor de mortalidad, sobre todo en pacientes con FEV₁ < 50%, por lo que es necesario valorar los factores que contribuyan a la pérdida de peso y favorecer una nutrición adecuada. Una revisión sistemática⁽⁴⁰⁾ concluye que los suplementos nutricionales no provocan mejoría de las medidas antropométricas, de la función pulmonar o de la capacidad funcional para el ejercicio, aunque no se ha valorado la influencia en otros resultados, como la calidad de vida.

Ventilación mecánica no invasiva

Una revisión sistemática⁽⁴¹⁾ concluye que existe mejoría en disnea (4 ensayos), y en el patrón respiratorio, en la calidad de vida y en el test de marcha cuando se asocia a ejercicio (1 ensayo). Aunque no se recomienda su uso de forma rutinaria en pacientes con EPOC con insuficiencia respiratoria crónica^(3,11), su combinación con oxígeno domiciliario puede tener cierta utilidad en un subgrupo seleccionado de pacientes, particularmente en aquellos con hipercapnia diaria acusada⁽¹⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD. Updated 2008. Disponible en: <http://www.goldcopd.com>.
2. Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004; 23: 932-46. Disponible en: <http://www.thoracic.org/COPD>.
3. Peces-Barba G, Barberá JA, Agustí A, Casanova C, Casas A, Izquierdo JL et al. Guía clínica SEPAR-ALAT de diagnóstico y tratamiento de la EPOC. *Arch Bronconeumol* 2008; 44 (5): 271-81.
4. Orozco-Levi M, García-Aymerich J, Villar J, Ramírez-Sarmiento A, Anto JM, Gea J. Wood smoke exposure and risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006; 27: 542-6.

5. Taraseviciene-Stewart J, Scerbavicius R, Choe KH, Moore M, Sullivan A, Nicolls MR et al. An animal model of autoimmune emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 734-42.
6. Feghali-Bostwick CA, Gadgil AS, Otterbein LE, Pilewski JM, Stoner MW, Csizmadia E et al. Autoantibodies in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 156-63.
7. Barceló B, Pons J, Ferrer JM, Sauleda J, Fuster A, Agustí AG. Phenotypic characterisation of T-lymphocytes in COPD: abnormal CD4+CD25+ regulatory T-lymphocyte response to tobacco smoking. *Eur Respir J* 2008; 31: 486-8.
8. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A et al. ATS/ERS Task Force. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26(2): 319-38.
9. Chambellan A, Chailleux E, Similowski T. Prognostic value of the hematocrit in patients with severe COPD receiving long-term oxygen therapy. *Chest* 2005; 128 (3): 1201-8.
10. Fernández Guerra J, García Jiménez JM, Perea-Milla López E, Cebrián Gallardo JJ, Mora Ruiz E, Moreno Arrastio LF. Gasometría arterial en pacientes con EPOC estable según los valores del FEV1. *Med Clin (Barc)* 2006; 127: 90-2.
11. Documento de consenso sobre Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica en Andalucía. Elaborado por NEUMOSUR, SAMFYC y SEMERGEN. Disponible en: <http://www.neumosur.net>.
12. Celli BR, Cote CG, Marín JM, Casanova C, Montes de Oca M, Méndez RA et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 4: 1005-12.
13. Morales Marín P, Román Broto A. Evaluación clínica y procedimientos de revisión del paciente candidato a trasplante pulmonar. Manual SEPAR de procedimientos 15. Barcelona: SEPAR; 2008.
14. Rodrigo GJ, Nannini LJ, Rodríguez-Roisín R. Safety of long-acting beta-agonists in stable COPD: a systematic review. *Chest* 2008; 133 (5): 1079-87.
15. Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S et al. A 4-Year Trial of Tiotropium in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 1543-54.
16. van Noord JA, Aumann JL, Janssens E, Verhaert J, Smeets JJ, Mueller A et al. Effects of tiotropium with and without formoterol on airflow obstruction and resting hyperinflation in patients with COPD. *Chest* 2006; 129 (3): 509-17.
17. Rabe KF, Timmer W, Sagkriotis A, Viel K. Comparison of a combination of tiotropium plus formoterol to salmeterol plus fluticasone in moderate COPD. *Chest* 2008; 134: 255-62.
18. Drummond MB, Dasenbrook EC, Pitz MW, Murphy DJ, Fan E. Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008; 300 (20): 2407-16.
19. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 775-89.
20. Drummond MB, Dasenbrook EC, Pitz MW, Murphy DJ, Fan E. Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008; 300 (20): 2407-16.
21. Singh S, Amin AV, Loke YK. Long-term use of inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2009; 169 (3): 219-29.
22. Nannini L, Cates CJ, Lasserson TJ, Poole P. Corticosteroides y betaagonistas de acción prolongada combinados en un solo inhalador versus placebo para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008, Número 4. Oxford: Update Software Ltd.
23. Halpin DM. Evaluating the effectiveness of combination therapy to prevent COPD exacerbations: the value of NNT analysis. *Int J Clin Pract* 2005; 59: 1187-94.
24. Wedzicha JA, Calverley PM, Seemungal TA, Hagan G, Ansari Z, Stockley RA. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 19-26.
25. Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, Maltais F, Bourbeau J, Goldstein R et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol o fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146: 545-55.
26. Welte T, Miravilles M, Peterson S, Polanowski T, Kessler R. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: A6192.
27. Ram FSF, Jones PW, Castro AA, de Brito Jardim JR, Atallah AN, Lacasse Y et al. Oral theophylline for chronic obstructive pulmonary disease (Cochrane Review). En: The Cochrane Library, Issue 1, 2005. Oxford.
28. Poole PJ, Black PN. Agentes mucolíticos para la bronquitis crónica o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008, Número 4. Oxford: Update Software Ltd.
29. Decramer M, Rutten-van Molken M, Dekhuijzen PN, Troosters T, Van Herwaarden C, Pellegrino R et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive

- ve pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 365: 1552-60.
30. Zheng JP, Kang J, Huang SG, Chen P, Yao WZ, Yang L et al. Effect of carbocisteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE Study): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2008; 371: 2013-8.
 31. Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RWB, Cates CJ. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2005. Oxford.
 32. Alfajeme I, Vázquez R, Reyes N, Muñoz J, Fernández A, Hernández M et al. Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax* 2006; 61 (3): 189-95.
 33. Vidal R, Blanco I, Casas F, Jardí R, Miravittles M; Committee on the National Registry of Individuals with Alpha-1 Antitrypsin Deficiency. Diagnóstico y tratamiento del déficit de alfa-1-antitripsina. *Arch Bronconeumol* 2006; 42: 645-59.
 34. Van der Meer RM, Wagena EJ, Ostelo RWJG, Jacobs JE, van Schayck CP. Smoking cessation for chronic obstructive pulmonary disease (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2005. Oxford.
 35. Cahill Kate, Stead Lindsay F, Lancaster Tim. Agonistas parciales de los receptores de la nicotina para el abandono del hábito de fumar (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008, Número 4. Oxford: Update Software Ltd.
 36. Lacasse Y, Goldstein R, Lasserson TJ, Martin S. Rehabilitación pulmonar para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008, Número 4. Oxford: Update Software Ltd.
 37. Jones AP, Rowe BH. Bronchopulmonary hygiene physical therapy for chronic obstructive pulmonary disease and bronchiectasis (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2005. Oxford.
 38. Cranston JM, Crockett AJ, Moss JR, Alpers JH. Oxígeno domiciliario para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008, Número 4. Oxford: Update Software Ltd.
 39. Word DE, McKenna RJ, Yusem RD, Sterman DH, Ost DE, Springmeyer SC et al. A multicenter trial of an intrabronchial valve for treatment of severe emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 133: 65-73.
 40. Ferreira IM, Brooks D, Lacasse Y, Goldstein RS, White J. Suplementos nutricionales para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica estable (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008, Número 4. Oxford: Update Software Ltd.
 41. Kolodziej MA, Jensen L, Rowe B, Sin D. Systematic review of noninvasive positive pressure ventilation in severe stable COPD. *Eur Respir J* 2007; 30: 293-306.

