

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica Importancia de los síntomas en la EPOC

J. E. CIMAS HERNANDO
Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.
Centro de Salud de Contrueces. Gijón. Asturias

Importance of COPD symptoms

RESUMEN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) constituye un problema sanitario de primera magnitud por su elevada prevalencia. Además, esta prevalencia ha ido aumentando en los últimos años. El consenso GOLD ha definido a la EPOC como una obstrucción al flujo aéreo no totalmente reversible y asociada a una respuesta inflamatoria anormal de los pulmones frente a partículas nocivas o gases. En consecuencia, la demostración de la obstrucción al flujo aéreo mediante una espirometría es obligada para establecer el diagnóstico. La espirometría también es necesaria para clasificar la gravedad y evaluar la evolución.

Debido al carácter poco reversible de la obstrucción al flujo aéreo, la evaluación de los síntomas respiratorios es fundamental en el manejo del paciente con EPOC. Los síntomas fundamentales son la disnea, la tos y la expectoración. En muchas ocasiones, el tratamiento va a conseguir mejorar los síntomas sin cambios apreciables en los valores espirométricos, pero se traducirá en una mejoría en la calidad de vida del enfermo.

La base del tratamiento son los broncodilatadores y la vía de administración preferida debe ser la inhalada. A diferencia de lo que ocurre en el asma, los anticolinérgicos son, al menos, tan eficaces como los beta-2 adrenérgicos. Los corticoides inhalados deben reservarse para pacientes graves, con agudizaciones frecuentes o que han demostrado una respuesta espirométrica positiva con su uso.

ABSTRACT

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a major public health problem, due to its high prevalence. Furthermore, the prevalence of COPD has increased in the last years. The GOLD initiative has defined COPD as a disease state characterised by airflow limitation that is not fully reversible and associated with an abnormal inflammatory response of the lungs to noxious particles or gases. Consequently, demonstration of airflow limitation by means of forced spirometry is mandatory for establishing the diagnosis of COPD. Spirometry is also required for the classification of severity and follow-up of patients with COPD.

Since airflow limitation is almost irreversible, evaluation of respiratory symptoms is important in COPD management. The main symptoms are dyspnea, cough and sputum production. In many cases, treatment will be aimed to control symptoms and improve quality of life, but without significant improvement in lung function parameters.

Bronchodilator medications are central to the symptomatic management of COPD and inhalation should be the preferred route of administration. Conversely to asthma, anticholinergic drugs are, at least, as effective as beta-2 agonists. Treatment with inhaled corticosteroids is only appropriate for symptomatic COPD patients with a documented spirometric response, or for those with severe disease and repeated exacerbations. New perspectives for treatment exist with the development of a new long-acting inhaled anticholinergic, tiotropium bromide,

Recepción: 18-04-02
Aceptación: 12-12-02

Existen nuevas perspectivas para el tratamiento gracias a la futura introducción de un anticolinérgico de acción prolongada, el bromuro de tiotropio, que presenta una potente acción broncodilatadora en una única dosis diaria. Este y otros nuevos fármacos en desarrollo ofrecerán alternativas válidas para el tratamiento de esta patología tan frecuente.

Palabras clave: EPOC. Síntomas. Tratamiento. Espirometría.

which provides a potent bronchodilator activity with a single daily dose. This and other new drugs under development will offer new alternatives for treatment of this frequent disease.

Key words: COPD. Symptoms. Treatment. Spirometry.

¿HABLAMOS DE LO MISMO?

Desde la considerada primera definición de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en el symposium CIBA de finales de los años cincuenta, han sido múltiples los intentos de clarificar a qué nos referimos cuando hablamos de la EPOC. Sin embargo, casi todos estos intentos no han logrado otra cosa que aumentar la confusión, dando origen a múltiples denominaciones poco satisfactorias¹: bronquitis crónica, enfisema pulmonar, hipersecreción crónica mucosa, obstrucción crónica al flujo aéreo, limitación crónica al flujo aéreo, obstrucción irreversible de vías aéreas,... Como puede apreciarse, en esas denominaciones se opta en unas ocasiones por rasgos clínicos (hipersecreción) y en otras por rasgos fisiopatológicos (obstrucción al flujo).

El desacuerdo en el nombre no refleja sino el mismo desacuerdo sobre qué engloba el término EPOC. Inicialmente incluía la bronquitis crónica y el enfisema, pero otros autores fueron ampliando el campo de aplicación del término, incluyendo el asma, la enfermedad de las pequeñas vías aéreas, e incluso las bronquiectasias.

Afortunadamente, el documento internacional de consenso GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*)² ha venido a introducir algo de racionalidad en este campo. Este documento define a la EPOC como *un estado patológico caracterizado por una limitación al flujo aéreo no totalmente reversible. La limitación al flujo aéreo es habitualmente progresiva y asociada con una respuesta inflamatoria anormal de los pulmones frente a partículas nocivas o gases.*

La limitación al flujo aéreo que se produce en la EPOC se debe a la conjunción de enfermedad de las pequeñas vías aéreas (bronquiolitis obstructiva) y destrucción parenquimatosa (enfisema); la contribución de cada uno de estos procesos varía en cada persona. En cualquier caso, la inflamación crónica produce un remodelado y un estrechamiento de la vía aérea. La destrucción del parénquima, también

desencadenado por la inflamación, provoca la pérdida de las uniones alveolares a las pequeñas vías aéreas, disminuyendo así la elasticidad pulmonar. Todos estos cambios llevan a disminuir la capacidad de las vías aéreas para permanecer abiertas durante la inspiración.

Como vemos, en la definición ya no se hace énfasis en los términos *enfisema* ni *bronquitis crónica*. El enfisema, o destrucción de las superficies de intercambio gaseoso, es un concepto histopatológico que se ha utilizado (incorrectamente) como un equivalente clínico; por su parte, la bronquitis crónica, definida como la presencia de tos y expectoración al menos tres meses al año durante dos o más años consecutivos, es un término puramente clínico, pero que no refleja el verdadero impacto de la limitación del flujo aéreo en la morbilidad y la mortalidad de los enfermos de EPOC.

Es importante señalar que en algunos pacientes la presencia de tos y expectoración precede al desarrollo de la limitación al flujo aéreo; y al contrario, en ocasiones los pacientes pueden manifestar ésta última sin la presencia de tos crónica o producción de esputo.

HISTORIA NATURAL Y CLASIFICACIÓN DE LA EPOC

La EPOC presenta una historia natural variable según los individuos, ya que no todos los pacientes presentan la misma evolución. Sin embargo, en general presenta un curso progresivo, especialmente si se mantiene la exposición a los agentes nocivos, fundamentalmente al tabaco. Si la exposición a éstos cesa, puede seguir progresando debido al declinar de la función pulmonar que se produce con la edad, pero el empeoramiento de la enfermedad se hace mucho más lento o incluso se detiene. Esta circunstancia, conocida desde el clásico trabajo de Fletcher en empleados de los transportes londinenses³, permite asegurar que el abandono del tabaco en cualquier momento de la evolución de la EPOC



puede detener, o al menos ralentizar, la progresión en gravedad de la misma.

La GOLD ha propuesto una clasificación de la EPOC según la gravedad (Tabla I) basada en el grado de limitación al flujo aéreo y la presencia de síntomas. Esta clasificación merece algunos comentarios. En primer lugar, se observa que un parámetro decisivo para la clasificación es el flujo espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) y la relación de éste con la capacidad vital forzada (FEV₁/FVC). Esto significa, tal como señala la GOLD, que la práctica de la espirometría es fundamental tanto para el diagnóstico como para el seguimiento de los pacientes con EPOC, y que debe ser accesible a todos los profesionales implicados en el cuidado de estos enfermos (incluidos, por supuesto, los médicos de Atención Primaria). En segundo lugar, la presencia de determinados síntomas cobra especial relevancia, definiendo un nuevo estadio (estadio 0) con función pulmonar normal pero con síntomas. Y por último, debe quedar claro que esta clasificación se establece únicamente a efectos de simplificar el seguimiento de la EPOC, pero no ha sido validada clínicamente. Esto es importante, pues el impacto de la EPOC sobre la salud de un individuo depende de su función pulmonar, pero también en gran medida de la severidad de sus síntomas (y especialmente de la disnea y el grado de tolerancia al ejercicio) y de la posible aparición de complicaciones.

Quizá lo más novedoso de la GOLD sea la aparición en la clasificación de un estadio 0 (“en riesgo”), definido por la presencia detos crónicos y producción de esputo, sin alteraciones espirométricas. Estos síntomas pueden preceder en varios años a la aparición de la limitación al flujo aéreo, si bien no todos los individuos contos y expectoración crónica desarrollarán dicha limitación funcional.

LOS SÍNTOMAS EN LA EPOC

Como se ha visto, la EPOC va a venir definida por una alteración funcional respiratoria (limitación al flujo aéreo) y la presencia de síntomas. Estos síntomas característicos de la EPOC son la tos, la expectoración y la disnea de esfuerzo.

La importancia de los síntomas en la EPOC viene dada por dos hechos: son los que van a determinar la percepción que tiene el paciente sobre la gravedad de su enfermedad, y por tanto, los que van a determinar en gran medida la calidad de vida, y hoy por hoy es el único aspecto sobre el que puede actuar el tratamiento, si exceptuamos el abandono del tabaco y la oxigenoterapia, que han sido las dos únicas actuaciones que han demostrado frenar la progresión de la enfermedad.

Vamos a analizar más detenidamente los síntomas clínicos de la EPOC.

Disnea

La disnea es el principal síntoma de la EPOC, y es el motivo por el que la mayoría de los pacientes solicitan atención médica. Es probablemente la causa más importante de desconfort, ansiedad y disminución de la calidad de vida en estos enfermos. Se trata de un síntoma subjetivo, y por tanto difícil de estandarizar. Suelen describirlo como un incremento del esfuerzo para respirar, necesidad de aire, falta de aire en los pulmones o respiración dificultosa (“a bocanadas”).

La aparición de la disnea es indicativa de una afectación de moderada a grave. Clásicamente suele aparecer en un individuo fumador de más de 50-55 años, y se desarrolla lentamente a lo largo de los años. Es la principal manifestación clínica de obstrucción al flujo aéreo, existiendo generalmente una relación entre ambas; así, la disnea de reposo suele aparecer cuando el FEV₁ es menor del 30% del teórico. Sin embargo, la subjetividad de este síntoma hace que no tenga una correlación muy exacta con las medidas de función pulmonar.

La disnea en estos pacientes es, como queda dicho, progresiva. Inicialmente aparece en esfuerzos no habituales (por ejemplo, subir deprisa unas escaleras), pero puede no percibirse como patológico al

Tabla I

CLASIFICACIÓN DE LA EPOC SEGÚN LA GRAVEDAD

| Estadio | Características |
|-------------------|--|
| 0: En riesgo | —Espirometría normal —Presencia de síntomas crónicos (tos, expectoración) |
| I: EPOC leve | —FEV ₁ /FVC < 70% —FEV ₁ < 80% del teórico —Con o sin presencia de síntomas crónicos (tos, expectoración) |
| II: EPOC moderada | —FEV ₁ /FVC < 70% —FEV ₁ < del 80% del teórico y > 30% del teórico, con dos subapartados: —IIA: FEV ₁ < 80% y > 50% del teórico —IIB: FEV ₁ < 80% y > 30% del teórico —Con o sin presencia de síntomas crónicos (tos, expectoración, disnea) |
| III: EPOC grave | —FEV ₁ /FVC < 70% —FEV ₁ < 30% del teórico, o FEV ₁ < 50% del teórico con fallo respiratorio o signos de fallo cardíaco derecho. |

FEV₁: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo. FVC: Capacidad vital forzada.

El FEV₁ se refiere siempre al obtenido tras broncodilatación.

utilizar conductas de evitación (por ejemplo, utilizar el ascensor). Si la enfermedad progresiona, la disnea se hace cada vez más presente, y los pacientes pueden darse cuenta de que no pueden caminar a la misma velocidad que otras personas de su edad, o que tienen dificultades para llevar a cabo tareas que antes realizaban bien, como llevar las bolsas de la compra. Si la enfermedad progresiona más, la disnea puede aparecer incluso con actividades que requieren esfuerzos mínimos, como vestirse o lavarse, y en casos extremos, hacerse de reposo, lo que acaba confinando al paciente en su domicilio.

Dada la progresividad de la disnea, y su estrecha relación con el estado de salud percibido por parte del paciente, se antoja importante poder cuantificarla o graduarla de alguna manera. Por ello se han propuesto distintas escalas.

La más sencilla de utilizar es la *escala analógica visual* (EAV)⁴, que consiste en una línea vertical de 100 mm de longitud, cuyo extremo inferior corresponde a la ausencia de dificultad respiratoria, y el extremo superior a la máxima dificultad respiratoria imaginable. Se pide al paciente que señale en qué lugar de la línea se situaría según su grado de dificultad respiratoria, y luego se mide la distancia en mm desde la base. Es muy sencilla de utilizar, está validada y tiene la ventaja de que puede utilizarse con pacientes analfabetos.

Una adaptación algo más compleja es la *Escala Modificada de Borg* (EMB)^{4,5} (Fig. 1). Esta escala surge inicialmente como una manera de medir la carga de ejercicio que podían soportar los deportistas, y fue desarrollada por un psicólogo sueco, G. Borg. Posteriormente, se introdujeron algunas modificaciones para medir el grado de disnea, dando origen a la escala que conocemos. Su utilización es similar a la escala analógica visual, pero ayudando al paciente mediante algunas frases clave en determinados puntos de la escala. Se trata de una escala

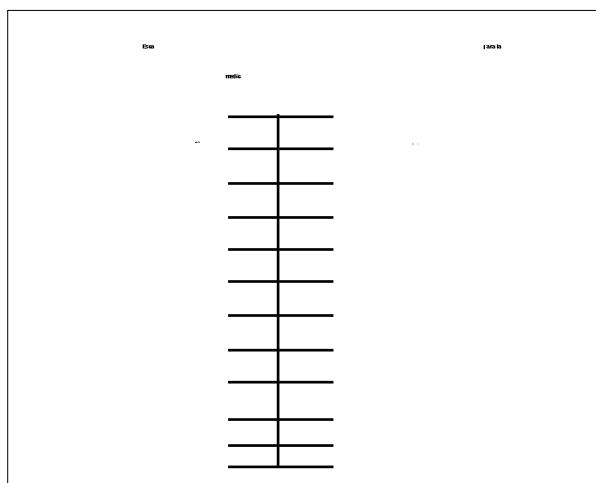


Figura 1

categórica en la que a cada frase que describe la sensación de disnea del paciente se encuentra asociado un número. Se pide al paciente que puntúe de 0 (ausencia de disnea) a 10 (máxima disnea) su dificultad respiratoria, de acuerdo con la frase que mejor describa el estado actual de la misma.

Tanto la EAV como la EMB son muy utilizadas para valorar la capacidad de ejercicio del paciente, pues su sencillez y rapidez hacen que se pueda registrar por ejemplo de manera basal, y luego tras un ejercicio determinado, o en cargas sucesivas de ejercicio, pudiendo así determinar el grado dinámico de disnea de esfuerzo que presenta ese paciente.

Otra escala muy utilizada por su sencillez es la escala del *British Medical Research Council* (MRC)^{4,6}. Esta escala, que podemos ver en la tabla II, clasifica la disnea en cinco grados, según una sencilla cuantificación del ejercicio necesario para que aparezca la dificultad respiratoria. Tanto esta escala como la modificación que de la misma realizada por la *American Thoracic Society* (ATS) tienen el inconveniente de que, aunque señalan muy bien la magnitud del desencadenante, no evalúan la repercusión funcional y subjetiva del paciente.

Tabla II
ESCALA DE MEDICIÓN DE LA DISNEA DEL BRITISH MEDICAL RESEARCH COUNCIL (MRC)

| | |
|----------------|---|
| Grado 1 | Disnea esperable por las características de la actividad, como un esfuerzo extremo. |
| Grado 2 | Incapacidad de mantener el paso de otras personas cuando suben escaleras o cuestas ligeras. |
| Grado 3 | Incapacidad de mantener el paso, por terreno llano, con otras personas de la misma edad y constitución. |
| Grado 4 | Aparición de disnea durante la realización de actividades como subir un piso o caminar 100 m en llano. |
| Grado 5 | Disnea de reposo o durante la realización de las actividades de la vida diaria. |

Existe una escala que combina la EAV con una cuantificación similar al MRC. Se trata del *Diagrama de Coste de Oxígeno*⁷ (Fig. 2): sobre una línea vertical de 100 mm se colocan a ambos lados una serie de actividades, ordenadas según el coste de oxígeno consumido, de mayor a menor y de arriba hacia abajo. El paciente debe señalar sobre la línea un punto que marca el límite por encima del cual estima que su disnea no le permite tener una actividad satisfactoria.

El instrumento más complejo, completo y que más se utiliza en la actualidad es el *Índice de Disnea Basal de Mahler* (IDB)^{8,9}. Se trata de una medida multidimensional basada en tres componentes



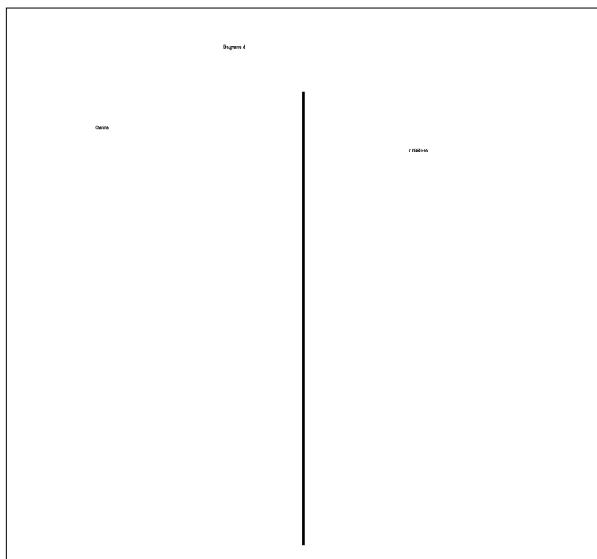


Figura 2

de la disnea: magnitud de la tarea, incapacidad funcional y magnitud del esfuerzo. Cada uno de los apartados se valora en grados del 0 al 4. Puede verse completa en la tabla III; su realización no lleva más de 3 ó 4 minutos. El IDB se complementa con el *Índice de Transición de Disnea* (ITD)^{8,9}, que mide los cambios en los parámetros descritos en el IDB. Su rango está entre -3 y +3, siendo cero la ausencia de cambio.

De todas las escalas de medida de la disnea, la combinación IDB / ITD ha mostrado ser la que mejor se correlaciona con la calidad de vida del paciente con EPOC¹⁰.

Tos

La tos es habitualmente el primer síntoma que aparece en la EPOC; sin embargo, el paciente tiende a ignorar el síntoma, atribuyéndolo al tabaco o a la exposición ambiental.

Inicialmente, la tos puede ser intermitente, pero posteriormente aparece todos los días. Si la progresión continúa, puede estar presente a lo largo de todo el día, pero es raro que sea nocturna; sin embargo, es típico que se intensifique al levantarse el paciente por la mañana.

En algunos casos de EPOC la tos puede ser improductiva, y en otras ocasiones, los pacientes pueden desarrollar limitación al flujo aéreo sin que aparezca la tos.

Expectoración

El individuo sano no tose ni expectora, debido a que el moco producido es transportado por el sistema

Tabla III

ÍNDICE DE DISNEA BASAL DE MAHLER (IDB)

1. Magnitud de la tarea

| | |
|---------|---|
| Grado 4 | Disnea sólo con actividad extraordinaria como carga pesada o carga ligera en pendiente. Sin disnea con tareas ordinarias. |
| Grado 3 | Disnea con actividades mayores, como pendientes pronunciadas, más de tres tramos de escaleras o carga moderada sobre nivel. |
| Grado 2 | Disnea con actividades como pendientes ligeras, menos de tres tramos de escaleras o carga leve sobre nivel. |
| Grado 1 | Disnea de pequeños esfuerzos, paseando, lavándose o estando de pie. |
| Grado 0 | Disnea de reposo, sentado o acostado. |

2. Incapacidad funcional

| | |
|---------|--|
| Grado 4 | No incapacitado; realiza sus actividades y ocupaciones sin la disnea. |
| Grado 3 | Ligera incapacidad; reducción, aunque no abandono, de alguna actividad habitual. |
| Grado 2 | Moderada incapacidad; abandono de alguna actividad habitual debido a la disnea. |
| Grado 1 | Severa incapacidad; ha abandonado gran parte de sus actividades habituales a causa de la disnea. |
| Grado 0 | Incapacidad muy severa; ha abandonado todas sus actividades habituales a causa de la disnea. |

3. Magnitud del esfuerzo

| | |
|---------|---|
| Grado 4 | Sólo los grandes esfuerzos le provocan disnea. Sin disnea de esfuerzo ordinario. |
| Grado 3 | Disnea con esfuerzos algo superiores al ordinario. Las tareas las puede hacer sin descanso. |
| Grado 2 | Disnea con esfuerzos moderados. Tareas hechas con descansos ocasionales. |
| Grado 1 | Disnea de pequeños esfuerzos. Tareas hechas con descansos frecuentes. |
| Grado 0 | Disnea de reposo, sentado o acostado. |

ma mucociliar a la faringe, desde donde es degluti- do. En la EPOC, sin embargo, se dan dos circun- stancias: por un lado, la destrucción de los cilios provocada por el tabaco dificulta el transporte del moco; por otro lado, la producción de moco está aumentada en estos pacientes, debido al aumento de las glándulas caliciformes y submucosas del árbol bronquial. También la composición del esputo es diferente en pacientes de EPOC que en sujetos sanos, modificándose la acción de aclaramiento de la vía aérea. Estos hechos condicionan la aparición de tos con expectoración.

La hipersecreción bronquial se relaciona con el pronóstico de la EPOC, pero no es un factor deter- minante en la limitación del flujo aéreo.

En la EPOC, las secreciones de vías aéreas bajas no son estériles, como en los sujetos sanos, sino que se encuentran colonizadas habitualmente por diversos patógenos, sin que ello signifique necesariamente la existencia de una infección clínicamente significativa. Sin embargo, esta situación si facilita que otros factores externos, como la contaminación atmosférica o las infecciones víricas, puedan desencadenar una exacerbación. Así, los cambios en el volumen o la coloración del esputo pueden ser indicativos de una exacerbación de origen bacteriano que requiera el uso de antibióticos¹¹.

Otros síntomas

Durante el curso de la EPOC pueden aparecer otros signos y síntomas inespecíficos, como las sibilancias o la opresión torácica. Su intensidad puede de variar entre diferentes días, e incluso el mismo día. Estos síntomas pueden aparecer en cualquier estadio de la EPOC, pero son más frecuentes en el estadio III (grave). En la EPOC muy evolucionada pueden aparecer anorexia y pérdida de peso. También es relativamente frecuente la aparición de síntomas depresivos.

TRATAMIENTO DE LOS SÍNTOMAS

Como en cualquier otra patología, en la EPOC podemos abordar el tratamiento desde varias perspectivas: preventivo, curativo, sintomático o paliativo, y rehabilitador. Desgraciadamente nos hallamos ante una enfermedad irreversible, progresiva y que carece en la actualidad de un tratamiento curativo. Esta circunstancia conduce inevitablemente a hacer hincapié en las otras tres facetas.

Desde un punto de vista preventivo, la única medida que ha demostrado fehacientemente capacidad

para detener la evolución de la EPOC es el abandono del tabaco, y esto es así en cualquier momento de la evolución de la enfermedad, independientemente del estadio en que se encuentre el paciente³. Lógicamente se conservará mayor reserva funcional respiratoria cuanto más temprano sea el abandono del tabaco, y por tanto el pronóstico será mejor que si ese abandono se produce en estadios avanzados.

Además del abandono del tabaco, sólo otra medida ha demostrado mejorar el pronóstico de los pacientes con EPOC: la oxigenoterapia crónica¹². Sin embargo, éste tratamiento sólo se puede administrar a un grupo seleccionado de pacientes que cumplan unos requisitos estrictos, y aunque mejora el pronóstico, reduce las exacerbaciones y aumenta la capacidad de ejercicio, sólo pacientes graves se van a beneficiar de él, dadas sus estrictas condiciones de aplicación.

La rehabilitación respiratoria podría mejorar la capacidad de ejercicio de estos pacientes, y conducir a una mejoría en la calidad de vida¹³. Los resultados positivos se mantendrían en el tiempo con la práctica de ejercicios domiciliarios.

El tratamiento de la EPOC se basa pues en dos pilares fundamentales: el abandono del tabaco y el tratamiento sintomático con fármacos (Tablas IV y V). Vamos a comentar este último.

FÁRMACOS EN LA EPOC

La base del tratamiento sintomático de la EPOC son los fármacos, especialmente los broncodilatadores inhalados, si bien se utilizan igualmente corticoides inhalados y orales, mucolíticos,...

Los fármacos previenen y controlan los síntomas, reducen la frecuencia y la severidad de las exacerbaciones y mejoran la calidad de vida^{4,14-17}.

Tabla IV

PRINCIPALES BRONCODILATADORES USADOS EN LA EPOC

| Fármaco | Dosis inhalado (en mg) | Dosis nebulizado (en mg) | Dosis oral (en mg) | Duración del efecto (en horas) |
|----------------------------------|---------------------------|-----------------------------|-----------------------|-----------------------------------|
| <i>β</i> ₂ -agonistas | | | | |
| Salbutamol | 100-200 | 2,5-5,0 | 4 | 4-6 |
| Terbutalina | 250-500 | 5-10 | 5 | 4-6 |
| Formoterol | 12-24 | - | - | 12 |
| Salmeterol | 50-100 | - | - | 12 |
| Anticolinérgicos | | | | |
| Ipratropio | 40-80 | 0,25-0,5 | - | 6-8 |
| Metilxantinas | | | | |
| Teofilina retardada | - | - | 100-400 | 12-24 |



Tabla V

TRATAMIENTO DE CADA ESTADIO DE LA EPOC

| Estadio | Tratamiento recomendado | | |
|--------------------------|---|---|---|
| <i>En todos</i> | Evitar factores de riesgo Vacunación antigripal | | |
| <i>0: En riesgo</i> | | | |
| <i>I: EPOC leve</i> | Broncodilatadores de acción corta cuando los necesite | | |
| <i>II: EPOC moderada</i> | IIA | Tratamiento pautado con uno o más broncodilatadores Rehabilitación | Corticoides inhalados si existen síntomas significativos y la función pulmonar responde |
| | IIB | Tratamiento pautado con uno o más broncodilatadores Rehabilitación | Corticoides inhalados si existen síntomas significativos y la función pulmonar responde o si hay exacerbaciones repetidas |
| <i>III: EPOC grave</i> | Tratamiento pautado con uno o más broncodilatadores Corticoides inhalados si existen síntomas significativos y la función pulmonar responde o si hay exacerbaciones repetidas Tratamiento de las complicaciones Rehabilitación Oxigenoterapia crónica si hay insuficiencia respiratoria Valorar los tratamientos quirúrgicos | | |

BRONCODILATADORES

Es la medicación esencial en el tratamiento de los síntomas². Actúan sobre uno de los componentes de la obstrucción (el broncoespasmo), y pueden utilizarse a demanda, si los síntomas son progresivos o aumentan en exacerbaciones, o pautados, para reducir los síntomas o prevenir la aparición de éstos. Sin embargo, los broncodilatadores no reducen la velocidad de pérdida de función pulmonar (ni siquiera en EPOC leve), y por tanto no mejoran el pronóstico de la EPOC¹⁸.

Casi todos los broncodilatadores han demostrado mejorar la capacidad de ejercicio, incluso en ausencia de mejoras significativas en el FEV₁. En una revisión sistemática muy recientemente publicada sobre los efectos de los broncodilatadores sobre la capacidad de ejercicio en la EPOC¹⁹, se ha encontrado que casi todos los ensayos clínicos analizados mostraban que los anticolinérgicos tienen beneficios significativos sobre el ejercicio, y que esta mejora era más acusada al utilizar dosis altas que si se utilizan a dosis bajas. Casi dos tercios de los trabajos analizados muestran también beneficio para los β -estimulantes de acción corta; sorprendentemente, la situación es menos clara para los β -estimulantes de acción prolongada, ya que varios

ensayos no muestran mejora en la capacidad de ejercicio, aún mejorando el FEV₁. Las teofilinas, en la mayor parte de los estudios publicados, tienen efectos negativos sobre el ejercicio. Faltan estudios acerca de las diferentes combinaciones de broncodilatadores, si bien lo publicado hasta el momento no muestra ventajas sobre el uso de cada uno de ellos por separado. De todas formas, es importante señalar que la práctica totalidad de los estudios revisados mostraba que todos los broncodilatadores mejoraban la disnea, aún en ausencia de mejora sobre la capacidad de ejercicio.

Los efectos secundarios que presentan los broncodilatadores son predecibles desde un punto de vista farmacológico, y son dosis dependientes. Se presentan raramente, dado que la mayor parte de las veces se administran de forma inhalada, y desaparecen fácilmente al cesar la administración. Hay que tener en cuenta que los pacientes de EPOC son mayores y presentan mayor comorbilidad que los asmáticos, por lo que la aparición de secundarios es algo más frecuente en aquéllos².

Si se utiliza la vía inhalatoria, es esencial una correcta utilización de los diferentes dispositivos de inhalación, por lo que debe instruirse al paciente regularmente sobre su uso, comprobando este aspecto en cada revisión.

Anticolinérgicos

Actúan bloqueando los receptores muscarínicos del músculo liso bronquial (fundamentalmente los M1 y los M3), evitando así el efecto broncoconstrictor mediado por la acetilcolina. Actualmente sólo está comercializado el bromuro de ipratropio, disponible en cartucho presurizado, polvo seco y solución para nebulizador. Se trata de un medicamento muy bien tolerado y que no presenta taquifilaxia.

Tiene un inicio de acción más lento que los β_2 -estimulantes de acción corta, si bien la duración de su efecto es mayor que la de éstos, por lo que debe ser utilizado como medicación de fondo. Aunque se utiliza habitualmente a dosis de 2 inhalaciones cada 6 horas, no se produce la máxima broncodilatación, por lo que puede doblarse o triplicarse la dosis sin efectos secundarios apreciables.

Próximamente va a comercializarse el bromuro de tiotropio, un anticolinérgico más potente y de mucha mayor duración de acción que el bromuro de ipratropio. Dado que aporta interesantes novedades y ventajas, le dedicaremos posteriormente un apartado.

β_2 -estimulantes de acción corta

Estimulan los receptores β_2 del sistema adrenérgico, produciendo una broncodilatación por relajación del músculo liso bronquial. La vía oral es mucho más lenta y con más efectos secundarios que la inhalada, por lo que ésta última es de elección. En nuestro país los más utilizados son el salbutamol y la terbutalina.

Si inicio de acción es rápido, y dura de 4 a 6 horas. Se utilizan para mejorar rápidamente los síntomas en las exacerbaciones, y en el tratamiento de fondo, generalmente asociados a los anticolinérgicos. También mejoran la depuración mucociliar, siendo pues adecuados en caso de hipersecreción bronquial²⁰.

β_2 -estimulantes de acción prolongada

Tienen básicamente el mismo mecanismo de acción y propiedades que los de acción corta, pero la duración de su efecto es mucho mayor, pudiéndose administrar cada doce horas. Su comienzo de acción es más lento en el caso del salmeterol, pero el formoterol tiene un inicio de acción bastante rápido. Deben usarse pautados y no a demanda, por el riesgo de sobredosificación.

Si bien mejoran la disnea y el FEV₁, no detienen la progresión de la enfermedad², y su efecto sobre la capacidad de ejercicio es controvertida¹⁹, requiriéndose más estudios a este respecto.

Teofilina

Utilizada desde hace muchos años, aún no se conoce con exactitud su mecanismo de acción, aunque se cree que podría ser un inhibidor no selectivo de la fosfodiesterasa. Tiene un efecto broncodilatador mucho menor que el de los anticolinérgicos y los β_2 -estimulantes, pero se le atribuyen otros muchos efectos (aumento de diuresis, mejora de la función diafragmática,...) que son ampliamente discutidos. No parece mejorar la capacidad de ejercicio¹⁹. Todos los estudios que han mostrado la eficacia de la teofilina en la EPOC han sido realizados con preparados de liberación sostenida².

Su manejo clínico es complicado, debido a su estrecho margen terapéutico (que obliga a monitorizar sus niveles plasmáticos), así como a la fácil aparición de efectos secundarios y frecuentes interacciones farmacológicas. Por tanto, se preferirá siempre que sea posible la utilización de broncodilatadores inhalados frente al uso de teofilina².

Terapia combinada de broncodilatadores

La combinación de broncodilatadores con diferente mecanismo de acción parece tener un mayor efecto que los mismos por separado, con los mismos efectos secundarios y sin evidencia de taquifilaxia.

La combinación más utilizada es bromuro de ipratropio más β_2 -estimulantes de acción corta. En ocasiones se añade teofilina. Estas combinaciones han mostrado mejorar la función pulmonar y la calidad de vida, pero debe tenerse en cuenta que incrementan el coste del tratamiento y que el mismo efecto puede lograrse incrementando la dosis de un solo broncodilatador, si no aparecen efectos secundarios².

CORTICOIDES

Los efectos de los corticoides en la EPOC son mucho menos pronunciados que en el asma, y se reservan para indicaciones muy específicas.

Los corticoides sistémicos se utilizan en las exacerbaciones cuando el paciente no responde adecuadamente al tratamiento inicial o cuando se prevé una respuesta insatisfactoria por la gravedad del paciente.

Por vía oral se ha propuesto su uso, además de en las exacerbaciones, en ciclos cortos para identificar aquellos pacientes que podrían beneficiarse del tratamiento con corticoides inhalados. No obstante, estos ciclos cortos han mostrado ser un mal predictor de la respuesta a largo plazo a los corti-



coides inhalados, por lo que no puede aconsejarse su utilización con ese fin².

Debido a la falta de evidencias sobre su utilidad, y a los frecuentes e importantes efectos secundarios, tampoco el tratamiento con corticoides orales a largo plazo se recomienda en la EPOC².

Respecto al tratamiento con corticoides inhalados, los dos estudios más amplios llevados a cabo hasta la fecha muestran distintos resultados. Los estudios EUROSOP²¹ e ISOLDE²² muestran que el tratamiento regular con corticoides inhalados sólo es apropiado en pacientes con una respuesta espirométrica positiva documentada o en aquéllos cuyo FEV₁ sea menor del 50% del teórico y que presenten repetidas exacerbaciones que requieran el uso de antibióticos y corticoides orales.

MUCOLÍTICOS

A pesar de la reciente difusión de un metaanálisis de la Cochrane²³, que muestra una reducción de los episodios de exacerbación comparado con placebo, su interpretación es difícil, pues el periodo de seguimiento de los estudios incluidos oscilaba entre dos y seis meses, y casi todos los pacientes tenían un FEV₁ mayor del 50% del teórico. En general, no se recomienda su uso, aun cuando algún paciente pueda mostrar mejoría con su utilización^{2,20}.

NUEVOS FÁRMACOS

Se está investigando actualmente sobre los inhibidores selectivos de la fosfodiesterasa (cilmilast y roflumilast), que se encuentran en fase de ensayos clínicos iniciales. El cilmilast parece ser efectivo en pacientes con EPOC cuando se administra dos veces al día²⁴.

La novedad más inminente en el tratamiento de la EPOC es el bromuro de tiotropio, un anticolinérgico de larga duración que se encuentra en periodo de pre-comercialización. Dado que presenta algunas interesantes novedades, vamos a verlo con algo más de detenimiento.

BROMURO DE TIOTROPIO

Se trata de un fármaco que bloquea los receptores M₁, M₂ y M₃ del sistema colinérgico (responsables de parte de la broncoconstricción), separándose muy lentamente de los M₁ y los M₃, por lo que posee un largo periodo de acción, mayor de 72 horas en alguno de sus efectos.

Su efecto comienza a ser evidente a los 15 minutos de la administración por vía inhalada, y el pico de su acción se alcanza entre una y cuatro horas

después. Se ha comprobado en diversos estudios²⁵ que la duración de su acción es dosis-dependiente, y no mostró efectos secundarios importantes. La mejoría documentada del FEV₁ en los pacientes estudiados fue del 19 al 26% de media respecto del FEV₁ basal. No parece presentar taquifilaxia.

La dosis adecuada para su administración una sola vez al día es de 18 microgramos, dosis que permite una adecuada respuesta con un mínimo de efectos secundarios²⁶. De éstos, el único que aparece con una frecuencia superior a placebo es la sequedad de boca.

El bromuro de tiotropio ha mostrado en ensayos clínicos frente a placebo²⁷ mejorar significativamente el FEV₁, la FVC y el flujo espiratorio forzado matinal. La mejoría del FEV₁ se mantenía con diferencias significativas tras 24 h de la administración. También redujo en un 30% la necesidad de broncodilatadores de rescate (salbutamol), y mejoró significativamente la disnea y las sibilancias, pero por el contrario no mostró efecto sobre la opresión torácica ni la tos. El efecto se alcanzó al cabo de una semana de tratamiento, manteniéndose a lo largo del estudio.

Comparando 18 microgramos de tiotropio, una sola vez al día, con 40 microgramos de ipratropio, 4 veces al día, el tiotropio incrementó significativamente más el FEV₁, la FVC, el FEM matinal y redujo la necesidad de medicación de rescate. Los efectos secundarios observados no mostraron diferencias entre ambos fármacos²⁸.

Recientemente han aparecido resultados de ensayos clínicos que comparan la eficacia de tiotropio frente a ipratropio o placebo durante un año en pacientes con EPOC y han demostrado que los pacientes tratados con tiotropio presentan una mejoría significativa en la función pulmonar y en su puntuación de calidad de vida utilizando el cuestionario específico de St. George. Además se retrasa el tiempo hasta la primera agudización y se reduce significativamente el número de agudizaciones y hospitalizaciones en los pacientes tratados con tiotropio^{29,30}.

El tiotropio se comercializará en forma de polvo seco, en un nuevo dispositivo (HandiHaler®).

CONCLUSIÓN

El cortejo sintomático de la EPOC (disnea, tos, expectoración) es el factor que más influye en la calidad de vida de los pacientes, especialmente la disnea. Es necesario evaluar el grado de disnea y la capacidad de ejercicio de cada paciente para conocer las repercusiones sobre la calidad de vida y evaluar la respuesta al tratamiento. Éste se hace fundamentalmente con broncodilatadores inhalados, principalmente anticolinérgicos y β_2 -estimulantes, que han demostrado mejorar la disnea y la

capacidad de ejercicio. Su inconveniente es la necesidad de administrar dosis repetidas durante el día; por ello es interesante la próxima comercialización de un nuevo anticolinérgico más potente y con una sola dosis diaria, el bromuro de tiotropio. Esta pauta permitirá mejorar la calidad de vida de los enfermos de EPOC.

CORRESPONDENCIA:

Juan Enrique Cimas Hernando
Avda. Rufo García Rendueles, 22 – 6º F
33203 Gijón. Asturias
Tel.: 985 33 54 37
e-mail: jcimash@meditex.es

Bibliografía

1. Sala J, Suárez S, Mosquera JA. Definición. En: Mosquera JA, editor. Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. Actualización integrada. Madrid: Ediciones Ergon SA, 1997.
2. National Heart, Lung, and Blood Institute, Worl Health Organization. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. National Institutes of Health (NIH) Publication N°. 2701A; 2001. Disponible en URL: www.goldcopd.com.
3. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *BMJ* 1977; 1: 1645-8.
4. Lorz JJ, Bustamante V, Tirapu JM, Crespo JA. Disnea. En: SEPAR. Manual de neumología y cirugía torácica (Vol 1). Madrid: Editores Médicos SA, 1998. p. 467-84.
5. Burdon JGW, Juniper EF, Killiar KJ, Hargreave FE, Campbell EJM. The perception of breathlessness in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 825-8.
6. Sweer L, Zwillich CW. Dyspnea in the patient with chronic obstructive pulmonary disease. Etiology and management. *Clin Chest Med* 1990; 11: 417-5.
7. McGavin CR, Artvinli M, Naoe H, McHardy GJR. Dyspnea, disability, and distance walked: comparison of estimates of exercise performance in respiratory disease. *BMJ* 1987; 2: 241-3.
8. Mahler DA, Weinberg DM, Wells CK, Feinstein AR. The measurement of dyspnea. Contents, interobserver agreement and physiologic correlates of two new clinical indexes. *Chest* 1984; 85: 751-8.
9. Stoller JK, Ferranti R, Feinstein AR. Further specification and evaluation of a new clinical index for dyspnea. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 1129-34.
10. Elías MT, Ortega F, Sánchez H, Otero R, Sánchez R, Montemayor T. Papel de la disnea en la calidad de vida del paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol* 1999; 35: 261-6.
11. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CPW, Hershfield ES, Harding GKM, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive respiratory disease. *Ann Intern Med* 1987; 106: 196-204.
12. Crockett AJ, Cranston JM, Moss JR, Alpers JH. Domiciliary oxygen for COPD (Cochrane Review). En: The Cochrane Library, 4. Oxford: Update Software, 2000.
13. Lacasse Y, Wong E, Guyatt GH, King D, Cook DJ, Goldstein RS. Meta-analysis of respiratory rehabilitation in chronic obstructive respiratory disease. *Lancet* 1996; 348: 1115-9.
14. Valthenen AS, Britton JR, Ebden P, Cookson JB, Wharrad HJ, Tattersfield AE. High-dose inhaled albuterol in severe chronic air-low limitation. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 850-5.
15. Gross NJ, Petty TL, Friedman M, Skorodin MS, Silvers GW, Donohue JF. Dose response to ipratropium as a nebulized solution in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A three-center study. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 1188-91.
16. Chrystyn H, Mulley BA, Peake MD. Dose response relation to oral theophylline in severe chronic obstructive airways disease. *BMJ* 1988; 297: 1506-10.
17. Higgins BG, Powell RM, Cooper S, Tattersfield AE. Effect of salbutamol and ipratropium bromide on airway calibre and bronchial reactivity in asthma and chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1991; 4: 415-20.
18. Anthonisen NR, Connell JE, Kiley JP Altose MD, Bailey WC, Buist AS, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. *JAMA* 1994; 272: 1497-505.
19. Liesker JJW, Wijkstra PJ, Ten Hacken NHT, Koëter GH, Postma DS, Kerstjens HAM. A systematic review of the effects of bronchodilators on exercise capacity in patients with COPD. *Chest* 2002; 121: 597-608.
20. Sobradillo V, Vara F, Pac J, Camino J, Pascal I, Rojo R. Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. En: SEPAR. Manual de neumología y cirugía torácica (vol 2). Madrid: Editores medicos, 1998. p. 1125-53.
21. Pauwels RA, Lofdahl CG, Laitinen LA, Schouten JP, Postma DS, Pride NB, et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 1948-53.
22. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000; 320: 1297-303.
23. Poole PJ, Black PN. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. En: The Cochrane Library, issue 4. Oxford: Update Software, 2002.
24. Compton CH, Gubb J, Nieman R, Edelson J, Amit O, Bakst A, et al. Cilomilast, a selective phosphodiesterase-4 inhibitor for treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomised, dose-ranging study. *Lancet* 2001; 358: 265-70.
25. Maesen FPV, Smeets JJ, Sledsens RJH, Wald FDM, Comeilisen PJG. Tiotropium bromide, a new long-acting antimuscarinic bronchodilator: a pharmacodynamic study in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J* 1995; 8: 1506-13.
26. Littner MR, Ilowite JS, Tashkin DP, Friedman M, Serby CW, Menjoge SS, et al. Long-acting bronchodilatation with once-daily dosing of tiotropium (Spiriva) in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1136-42.
27. Casaburi R, Briggs DD, Donohue JF, Serby CW, Menjoge SS, Wittek TJ. The spirometric efficacy of once-daily dosing with tiotropium in stable COPD. *Chest* 2000; 118: 1294-302.
28. Van Noord JA, BantjeTA, Eland ME, Korducki L, Comelissen PJG. A randomised controlled comparison of tiotropium and ipratropium in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2000; 55: 289-94.
29. Casaburi R, Mahler DA, Jones PW, Wanner A, San Pedro G, ZuWallack RL, et al. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2002; 19: 217-24.
30. Wincken W, van Noord JA, Greefhorst APM, Bentje ThA, Kesten S, Korducki L, et al. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 year's treatment with tiotropium. *Eur Respir J* 2002, 19: 209-16.

