

## EPOC, ¿adónde vamos?

A.G.N. Agustí

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Son Dureta. IUNICS. Palma de Mallorca. España.

### Introducción

Alguien dijo en alguna ocasión: “hacer predicciones es algo muy difícil... especialmente cuando éstas son sobre el futuro”. Hecha esta salvedad, el texto que sigue pretende identificar las áreas en las que es de prever la aparición de cambios significativos a medio-largo plazo en el contexto de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Sin embargo, como no puede ser de otra manera cuando se trata de predecir, la predicción no está basada en la evidencia. Por el contrario, es el resultado de la opinión personal del autor, que a su vez se basa en la “interpretación” de la bibliografía científica actual sobre la EPOC, aderezada con diversos ingredientes como conversaciones con colegas y amigos, algo de imaginación y un tanto de fantasía. El tiempo juzgará hasta qué punto la “receta” ha sido correcta y la “coccción” ha estado “en su punto”, “cruda” o “requemada”.

### Un problema creciente

La EPOC ya es una enfermedad muy frecuente<sup>1</sup>. Sin embargo, se espera que su prevalencia aumente de forma significativa en un futuro próximo debido al envejecimiento poblacional y al aumento del hábito tabáquico, sobre todo en los países en desarrollo y en los países del Tercer Mundo<sup>2</sup>. Por todo ello, es de prever que la EPOC sea un problema sociosanitario creciente en el futuro inmediato.

### Hacia una mejor definición de la enfermedad

El asma bronquial y las bronquiectasias ya no se incluyen dentro del concepto de EPOC<sup>3</sup>. Muy posiblemente, sin embargo, dentro del término todavía se incluyen diversas entidades nosológicas (bronquitis crónica, bronquiolitis, enfisema, etc.), cuya patogenia, diagnóstico, pronóstico y tratamiento son diferentes. Por otra parte, se da cada vez más importancia a otras características fe-

notípicas de la enfermedad (como el número y la gravedad de los episodios de agudización, la pérdida de peso no intencionada o la disfunción muscular esquelética, entre otras) por el impacto significativo que tienen sobre la historia natural de la enfermedad, con independencia del grado de obstrucción al flujo aéreo<sup>4</sup>. El desarrollo de nuevas técnicas de imagen<sup>5</sup> junto a los nuevos conocimientos derivados de las modernas técnicas de biología celular y molecular<sup>6,7</sup> deben permitir definir con más precisión estas diferentes entidades nosológicas (hoy incluidas en el término genérico EPOC) tributarias de estrategias terapéuticas diferentes.

### Una clasificación TNM para la EPOC

Todas las normativas actuales sobre la EPOC establecen el grado de gravedad de la enfermedad (y, por tanto, su tratamiento) sobre la base de la presencia y la gravedad de obstrucción al flujo aéreo<sup>8-10</sup>. No se tienen en cuenta muchas de las características fenotípicas con influencia sobre la historia natural de la enfermedad y el consumo de recursos sanitarios mencionados anteriormente (exacerbaciones, pérdida de peso, capacidad de ejercicio, percepción de síntomas, etc.). Es de prever que en el futuro se tienda a utilizar estos otros parámetros (junto al volumen espiratorio forzado en el primer segundo [FEV<sub>1</sub>]) en una clasificación multidominio de la EPOC (a semejanza de la clasificación TNM utilizada en la estadificación del cáncer de pulmón), y que este tipo de abordaje proporcione información pronóstica más precisa sobre el pronóstico de la enfermedad, la utilización de recursos sanitarios y el tratamiento más adecuado<sup>11</sup>.

### Fuera de los pulmones

La EPOC no sólo se caracteriza por una reacción pulmonar inflamatoria exagerada frente al humo del tabaco<sup>8</sup>, sino también por la presencia de inflamación sistémica (extrapulmonar)<sup>4</sup>. Esta inflamación sistémica tiene consecuencias importantes sobre otros órganos de la economía, especialmente sobre el músculo esquelético (pérdida de masa muscular y disfunción del tejido remanente)<sup>4</sup>. Todo ello influye negativamente sobre la capacidad de ejercicio del enfermo, su calidad de vida e, incluso, su pronóstico (con independencia del grado de obstrucción al flujo aéreo presente). La investigación

Subvencionado en parte por ABEMAR y Fondo de Investigación Sanitaria (RTIC 03/11).

Correspondencia: Dr. A.G.N. Agustí.  
Servicio de Neumología. Hospital Universitario Son Dureta.  
Andrea Doria, 55. 07014 Palma de Mallorca. España.  
Correo electrónico: aagusti@hsd.es

de las bases etiopatogénicas de estos efectos sistémicos de la EPOC<sup>12</sup> debe permitir desarrollar en el futuro estrategias terapéuticas específicas capaces de mejorar la calidad de vida y el pronóstico de estos enfermos.

### Susceptibilidad al tabaco

El tabaco es el factor de riesgo más importante de la EPOC<sup>8</sup>. Sin embargo, no todos los fumadores desarrollan EPOC, por lo que deben existir otros factores (además del tabaco) que modulen y expliquen el desarrollo de la enfermedad<sup>13</sup>. La mayor parte de estos factores adicionales son desconocidos, pero pueden incluir, entre otros, factores propios del individuo (sexo, etnia, alteraciones en el desarrollo fetal pulmonar, presencia de hiperreactividad bronquial y alteraciones genéticas específicas, etc.) o ajenos a éste (polución ambiental, diferencias dietéticas, infecciones durante la infancia, etc.)<sup>13</sup>. Su investigación (particularmente la de las bases genéticas de la enfermedad) debe proporcionar información fundamental para: *a*) mejorar nuestra capacidad de discriminación diagnóstica en la EPOC mediante la identificación de “subtipos” de EPOC con pronósticos diferentes y en los que sea posible plantear intervenciones terapéuticas diferentes (caracterización fenotípica); *b*) diseñar nuevas y mejores estrategias terapéuticas, dirigidas específicamente a determinados defectos genéticos o proteínicos, y *c*) identificar al fumador de riesgo (es decir, a aquel joven fumador que desarrollará EPOC si sigue fumando) en edad temprana (es decir, antes de que desarrolle EPOC), en los que plantear intervenciones de cese del hábito tabáquico con impacto potencial sobre su pronóstico y calidad de vida.

### Mejorar la capacidad diagnóstica del sistema

Uno de los grandes problemas de la EPOC es su infradiagnóstico (y, por consiguiente, su infratratamiento)<sup>14</sup>. Ello se debe a diversos factores: por un lado, la falta de búsqueda sistemática de obstrucción al flujo aéreo entre los fumadores. Es de esperar que, en el futuro, se generalice el uso sistemático de la espirometría en las consultas de atención primaria. Las nuevas tecnologías de la información (páginas web, correo electrónico, videocámaras, etc.) pueden facilitar el control de calidad y la interacción con la atención especializada. Mejorar la situación de infradiagnóstico de la EPOC permitirá iniciar un tratamiento más temprano (incluidas las medidas antitabaco), lo que debe contribuir a mejorar de forma clara la repercusión personal y social de la enfermedad. Por otra parte, la investigación de genes de susceptibilidad a la EPOC (véase apartado anterior) puede permitir la identificación del fumador susceptible de desarrollar la enfermedad antes de que aparezca obstrucción al flujo aéreo.

### Desarrollo de nuevas alternativas y paradigmas terapéuticos

Tradicionalmente el tratamiento de la EPOC se basaba en el empleo de fármacos broncodilatadores. Las

nuevas concepciones de la enfermedad (base inflamatoria, efectos sistémicos, etc.) deben suponer un enfoque terapéutico diferente. De este modo, junto al desarrollo de nuevos fármacos broncodilatadores más eficaces y cómodos de utilizar<sup>15-17</sup>, se ha comenzado a clarificar el papel de los fármacos antiinflamatorios (básicamente corticoides inhalados)<sup>18-21</sup> y, sobre todo, el papel de nuevas alternativas terapéuticas no farmacológicas (rehabilitación<sup>22</sup>, cirugía de reducción de volumen<sup>23-25</sup>, etc.). Es de esperar que en el futuro próximo esta tendencia continúe desarrollándose y perfeccionándose. Sin embargo, todas estas estrategias terapéuticas son tan sólo medidas paliativas que pretenden minimizar los síntomas de la enfermedad y, con ello, mejorar la calidad de vida del paciente. Ninguna de ellas plantea seriamente “curar” la enfermedad. Aunque todavía utópico, es posible que en el futuro se desarrollen nuevas alternativas terapéuticas que tengan por objeto facilitar la reparación y regeneración pulmonar, auténtica “cura” de la EPOC<sup>26</sup>. Naturalmente, todo ello tiene que estar acompañado por el desarrollo de nuevos fármacos que permitan combatir la adicción al tabaco de forma más eficaz. Es posible que la investigación de las bases biológicas de la adicción a la nicotina<sup>27</sup> proporcione información útil para ello.

### ¿Mejor en casa?

Los episodios de agudización de la EPOC constituyen un problema sociosanitario importante que, con frecuencia, colapsa la capacidad asistencial de los hospitales, particularmente durante la época invernal<sup>28</sup>. Cada vez hay más evidencias que prueban la posibilidad de que estos episodios sean tratados y monitorizados en el domicilio del paciente<sup>29-33</sup>. Es de prever que el desarrollo de las tecnologías de la información facilite cada vez más este tipo de abordaje clínico.

### Conclusiones

En este artículo se han revisado algunas de las áreas en las que, previsiblemente, se producirán cambios significativos en un futuro más o menos próximo en el ámbito de la EPOC. Aunque no pretende ser una “predicción exhaustiva” (¿existe tal cosa?), parece claro que en estos momentos la EPOC “está de moda”, y que los investigadores, la administración y la industria farmacéutica están trabajando intensamente con objeto de generar nuevos conocimientos que permitan tratar la enfermedad de forma más eficaz. Por todo ello, le recomiendo que ¡esté atento a la pantalla! El futuro promete muchas excitantes novedades.

### Agradecimiento

El autor desea expresar su agradecimiento a los comentarios críticos de todos aquellos colegas nacionales (J. Saulea, B. Togores, X. Busquets, E. Sala, M. Carrera, F. Barbé) e internacionales (W. MacNee, P. Calverley, S. Rennard, B. Celli, E. Wouters, J. Vestbo, P. Jones, M. Cosio) que, de una forma u otra, han contribuido a definir muchas de las nuevas opiniones vertidas en el presente artículo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Sobradillo V, Miravittles M, Jiménez CA, Gabriel R, Viejo JL, Fernández-Fau L, et al. Estudio IBERPOC en España: prevalencia de síntomas respiratorios habituales y de limitación crónica al flujo aéreo. *Arch Bronconeumol* 1999;35:159-66.
2. López AD, Murray CC. The global burden of disease, 1990-2020. *Nat Med* 1998;4:1241-3.
3. Barbera JA, Peces-Barba G, Agustí AG, Izquierdo JL, Monso E, Montemayor T, et al. Guía clínica para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol* 2001;37:297-316.
4. Agustí AG, Noguera A, Sauleda J, Sala E, Pons J, Busquets X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;21:347-60.
5. Nakano Y, Sakai H, Muro S, Hirai T, Oku Y, Nishimura K, et al. Comparison of low attenuation areas on computed tomographic scans between inner and outer segments of the lung in patients with chronic obstructive pulmonary disease: incidence and contribution to lung function. *Thorax* 1999;54:384-9.
6. Busquets X, Agustí AGN. La biología molecular en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades respiratorias. *Arch Bronconeumol* 1998;34:256-65.
7. Busquets X, Agustí AGN. Chip genético (DNA-array): ¡el futuro ya está aquí! *Arch Bronconeumol* 2001;37:394-6.
8. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1256-76.
9. Celli B, Snider GL, Heffner J, Tieg B, Ziment I, Make B, et al. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Official statement of the American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:S77-120.
10. Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, Paoletti P, Gibson J, Howard P, et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). European Respiratory Society consensus statement. *Eur Respir J* 1995;8:1398-420.
11. Celli B, Cote C, Marin J, Montes de Oca M, Casanova C, Mendez MR. The SCORE: a new COPD staging system combining 6MWD, MRD dyspnea, FEV<sub>1</sub> and PaO<sub>2</sub> as predictors of health care resources utilization (HCRU). *Am J Resp Crit Care Med* 2000;161:A749.
12. Agustí A, Sauleda J, Morla M, Miralles C, Busquets X. Disfunción muscular esquelética en la EPOC. Mecanismos celulares. *Arch Bronconeumol* 2001;37:197-205.
13. Agustí AGN. Susceptibilidad a la EPOC. *Arch Bronconeumol* 2000;36:28-31.
14. Croxton TL, Weinmann GG, Senior RM, Wise RA, Crapo JD, Buist AS. Clinical research in chronic obstructive pulmonary disease: needs and opportunities. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1142-9.
15. Mahler DA, Donohue JF, Barbee RA, Goldman MD, Gross NJ, Wisniewski ME, et al. Efficacy of salmeterol xinafoate in the treatment of COPD. *Chest* 1999;115:957-65.
16. Aalbers R, Ayres J, Backer V, Decramer M, Lier PA, Magyar P, et al. Formoterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, controlled, 3-month trial. *Eur Respir J* 2002;19:936-43.
17. Vincken W, Van Noord JA, Greefhorst AP, Bantje TA, Kesten S, Korducki L, et al. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yr's treatment with tiotropium. *Eur Respir J* 2002;19:209-16.
18. 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.
19. Pauwels RA, Löfdahl CG, Laitinen LA, Schouten JP, Postma D, Pride NB, et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. *N Engl J Med* 1999;340:1948-53.
20. Szafranski W, Cukier A, Ramirez A, Menga G, Sansores R, Nahabedian S, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;21:74-81.
21. Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, Jones P, Pride N, Gulsvik A, et al. Maden. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:449-56.
22. Griffiths TL, Burr ML, Campbell IA, Lewis-Jenkins V, Mullins J, Shiels K, et al. Results at 1 year of outpatient multidisciplinary pulmonary rehabilitation: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000;355:362-8.
23. National Emphysema Treatment Trial Research Group. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med* 2003;348:2059-70.
24. National Emphysema Treatment Trial Research Group. Cost Effectiveness of Lung-Volume-Reduction Surgery for Patients with Severe Emphysema. *N Engl J Med* 2003;348:2092-102.
25. Ware JH. The National Emphysema Treatment Trial. How strong is the evidence? *N Engl J Med* 2003;348:255-6.
26. Massaro AF, Massaro D. Retinoic acid treatment abrogates elastase-induced pulmonary emphysema in rats. *Nat Med* 1997;6:675-7.
27. Cami J, Farre M. Drug addiction. *N Engl J Med* 2003;349:975-86.
28. García-Aymerich J, Farrero E, Félez MA, Izquierdo J, Marrades RM, Anto JM. Risk factors of readmission to hospital for a COPD exacerbation: a prospective study. *Thorax* 2003;58:100-5.
29. Gravil JH, Al-Rawas OA, Cotton MM, Flanagan U, Irwin A, Stevenson RD. Home treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease by an acute respiratory assessment service. *Lancet* 1998;351:1853-5.
30. Skwarska E, Cohen G, Skwarski KM, Lamb C, Bushell D, Parker S, et al. Randomised controlled trial of supported discharge in patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2000;55:907-12.
31. Davies L, Wilkinson M, Bonner S, Calverley PM, Angus RM. "Hospital at home" versus hospital care in patients with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: prospective randomised controlled trial [in process citation]. *BMJ* 2000;321:1265-8.
32. Sala E, Alegre L, Carrera M, Ibars M, Orriols FJ, Blanco ML, et al. Supported discharge shortens hospital stay in patients hospitalised because of an exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J* 2001;17:1138-42.
33. Hernández C, Casas A, Escarabill J, Alonso J, Puig-Junoy J, Farrero E, et al. Home hospitalisation of exacerbated chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 2003;21:58-67.