

## Nuevos parámetros clínicos en la EPOC

---

José Luis Izquierdo Alonso

Servicio de Neumología. Hospital Universitario. Guadalajara. España.

---

Casi todas las guías clínicas han definido la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) como un trastorno caracterizado por obstrucción al flujo aéreo, que suele ser progresiva. En España es la quinta causa más común de muerte, precedida por las enfermedades vasculares y el cáncer.

En la última década se ha producido un importante cambio en el manejo de la EPOC. El resultado ha sido un mejor control de los pacientes actuando en variables, diferentes del volumen espiratorio forzado en el primer segundo, como exacerbaciones o síntomas. Nuestra experiencia clínica nos dice que también estamos incidiendo favorablemente en el deterioro funcional y la mortalidad, aunque desde el punto de vista científico el grado de evidencia aún es limitado. Si uno de nuestros retos para los próximos años es su diagnóstico precoz, las estrategias más novedosas deberán centrarse en la progresión de la enfermedad y en la mortalidad; en el primer caso para evitar el deterioro del paciente y reducir la carga de la enfermedad, que en su mayor parte está asociada con fases avanzadas de la enfermedad, y en el segundo, para clarificar el papel de la EPOC como causa de muerte, ya que podría tener un papel relevante, incluso desde fases iniciales, en muchos casos asociada a la enfermedad cardiovascular y al cáncer de pulmón.

En esta revisión se intenta poner en perspectiva los parámetros “clásicos y nuevos” para el seguimiento de la EPOC, y evaluar cuál es actualmente su importancia real en el manejo clínico de los pacientes.

**Palabras clave:** EPOC. Progresión. Mortalidad. Parámetros clínicos.

New clinical parameters in chronic obstructive pulmonary disease

Almost all clinical practice guidelines have defined chronic obstructive pulmonary disease (COPD) as being characterized by airway obstruction, which is usually progressive. In Spain, COPD is the fifth most common cause of death, behind vascular diseases and cancer. In the last decade, the management of COPD has undergone a marked change, resulting in better disease control by acting on variables other than forced expiratory volume in 1 second, such as exacerbations and symptoms. Clinical experience also indicates favorable effects on functional deterioration and mortality. However, from a scientific point of view, the grade of evidence is still limited. If one of the challenges for the next few years is early diagnosis of COPD, the most up-to-date strategies should focus on disease progression and mortality; in the case of the former, to avoid deterioration and reduce the burden of the disease, which is mostly associated with advanced stages, and in the case of the latter, to clarify the role of COPD as a cause of death, since, even in the initial phases, this disease could play an important role in many cases of death associated with cardiovascular disease and lung cancer. The present review aims to put the “classical and new” parameters for the follow-up of COPD into perspective and to evaluate their real importance in the clinical management of these patients today.

**Key words:** COPD. Progression. Mortality. Clinical parameters.

### Introducción

Durante décadas sólo se ha prestado atención al paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) cuando presentaba síntomas. Incluso en estos casos, el primer objetivo del tratamiento no se ha centrado en el paciente, sino que hemos asistido a prácticas cuya obsesión era mejorar la función respiratoria, valorada de forma casi exclusiva con el volumen spi-

rioratorio forzado en el primer segundo ( $FEV_1$ ). Más recientemente se ha producido un importante salto cualitativo, ya que los nuevos enfoques terapéuticos, sin abandonar el  $FEV_1$ , tienen en cuenta otros aspectos de la mecánica respiratoria, variables clínicas como la disnea y las exacerbaciones, el grado de tolerancia al esfuerzo y el impacto de la enfermedad y del tratamiento en la calidad de vida. Este cambio conceptual nos ha hecho pensar que, para obtener el mayor beneficio posible en un determinado paciente, puede ser necesario actuar sobre objetivos aparentemente no relacionados entre sí, algunos de los cuales ha enumerado recientemente la Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) (tabla I)<sup>1</sup>.

---

Correspondencia: Dr. J.L. Izquierdo Alonso.  
Servicio de Neumología. Hospital Universitario.  
Donantes de Sangre, s/n. 19002 Guadalajara. España.  
Correo electrónico: jlizquierdo@sescam.org

TABLA I  
Objetivos en el tratamiento de la EPOC, según la Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)

Objetivos	Parámetros clínicos	Fenotipos clínicos
1. Prevenir la progresión de la enfermedad	FEV <sub>1</sub>	1. Enfisema/no enfisema
2. Aliviar los síntomas	Difusión-TC	2. Predominio de la disnea/intolerancia al esfuerzo
3. Mejorar la tolerancia al esfuerzo físico	Disnea/CVRS/CCQ	3. Exacerbador
4. Mejorar el estado general de salud	Hiperinsuflación	4. Enfermedades asociadas/comorbilidades
5. Prevenir y tratar las exacerbaciones	Prueba de esfuerzo	
6. Prevenir y tratar las complicaciones	Infecciones/hiperreactividad bronquial	
7. Reducir la mortalidad	Comorbilidad	
8. Prevenir o reducir los efectos secundarios del tratamiento	Inflamación sistémica (?)	

CCQ: Clinical COPD Questionnaire; CVRS: cuestionarios de calidad de vida relacionada con la salud; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; TC: tomografía computarizada.

Sólo los objetivos 1 (prevenir la progresión de la enfermedad) y 7 (reducir la mortalidad) carecen actualmente de estrategias terapéuticas que hayan demostrado de forma concluyente su eficacia. Sin embargo, nuestra experiencia clínica nos dice que también estamos incidiendo favorablemente sobre ambos. En la actualidad disponemos de parámetros clínicos, fácilmente evaluables en la clínica, que permiten identificar fenotipos clínicos que pueden beneficiarse de tratamientos individualizados.

Al definir la EPOC como un trastorno prevenible y tratable<sup>2</sup>, parece lógico pensar que el diagnóstico debe realizarse en las fases iniciales de su historia natural y que debería actuarse lo antes posible sobre todos los trastornos cuyo tratamiento tenga un impacto positivo en el paciente. Para poder aplicar este planteamiento en la práctica clínica, antes es necesario disponer de parámetros que nos permitan detectar y cuantificar de forma objetiva todos los efectos nocivos de la enfermedad y el impacto de nuestras intervenciones no sólo en los síntomas, sino también en la progresión de la enfermedad y en su mortalidad.

### ¿Cuál es el estándar actual en la valoración clínica de la EPOC?

#### Síntomas

Los síntomas (tos, expectoración y disnea) y signos de la EPOC son inespecíficos y comunes a otras enfermedades tanto respiratorias como no respiratorias, por lo que tienen escasa sensibilidad para realizar el diagnóstico y establecer la gravedad. La disnea limita las actividades que requieren esfuerzo físico y, cuando es intensa, produce incapacidad funcional, hasta el punto de que la disnea de esfuerzo es el parámetro que mejor se relaciona de forma individual con la percepción de la calidad de vida<sup>3</sup>. Además, en la EPOC es, en sí misma, un determinante independiente de la mortalidad<sup>4</sup>. Este síntoma siempre está presente en etapas avanzadas de la enfermedad y su carácter incapacitante hace que una de las principales finalidades del tratamiento farmacológico y rehabilitador sea buscar estrategias para aliviarla. La cuantificación de la disnea debe figurar en la valoración clínica de cualquier paciente con EPOC. Aunque se trata de una sensación subjetiva, puede estimarse mediante escalas o cuestionarios específicos que pueden ser unidimensionales (la del Medical Research Council, analógicas visuales, etc.) o multidimensionales. Los multidimensionales, como el índice basal/transicional de disnea de Mahler, analizan la disnea desde una triple óptica: dificultad de la tarea, magnitud del esfuerzo y deterioro funcional<sup>5</sup>.

#### Capacidad de ejercicio

La tolerancia al esfuerzo depende no sólo del sistema cardiorrespiratorio, sino también del grado de afectación muscular. Actualmente se da por supuesto que la EPOC no es sólo una enfermedad limitada a los pulmones, sino que tiene un componente sistémico<sup>6</sup>. Las complicaciones musculoesqueléticas están entre ellas, y el descenso de la capacidad de ejercicio es actualmente un marcador del pronóstico de la EPOC. La capacidad máxima de ejercicio se reduce con el descenso funcional de la EPOC, pero no existe una buena relación con el FEV<sub>1</sub>. La prueba de la marcha de 6 min es útil en la EPOC con sospecha de desaturación al ejercicio y permite conocer la tolerancia al ejercicio del paciente. Esta tolerancia al esfuerzo será clave, ya que de ella dependerá que el paciente esté o no limitado en múltiples actividades de la vida diaria. La ergometría respiratoria con medida del consumo de oxígeno (pruebas de ejercicio submáximo) es útil en los programas de rehabilitación, en la valoración del riesgo quirúrgico y en el estudio de la disnea<sup>7,8</sup>.

#### Función respiratoria

Las principales guías clínicas definen la EPOC con criterios funcionales, por la existencia de un cociente FEV<sub>1</sub>/capacidad vital forzada tras la administración de broncodilatador inferior al 70%. La espirometría debe realizarse siempre tras la broncodilatación, pero es necesario saber que, salvo que se normalice la función pulmonar, la prueba broncodilatadora estándar no permite establecer el diagnóstico diferencial con el asma. Además, esta prueba carece de valor pronóstico y no debe servir como referencia para introducir o retirar un tratamiento broncodilatador o antiinflamatorio.

El valor del FEV<sub>1</sub> posbroncodilatador, expresado como porcentaje del valor de referencia, es el mejor indicador de la gravedad de la obstrucción al flujo aéreo<sup>9</sup>. En los años setenta del siglo pasado Fletcher y Peto publicaron una estimación de la supervivencia de la EPOC basada en la reducción del FEV<sub>1</sub>. Desde entonces el descenso anual del valor del FEV<sub>1</sub> ha constituido una

referencia estándar en la valoración de la progresión de la enfermedad. Posteriormente esta estimación se confirmó en un estudio multicéntrico realizado por el Instituto de Salud de EE.UU. con casi 6.000 fumadores, de entre 35 y 60 años de edad, diagnosticados de EPOC por espirometría y seguidos de forma prospectiva durante 14,5 años<sup>10,11</sup>. A través de estas series sabemos que el descenso anual del FEV<sub>1</sub> es de 20-30 ml/año en personas sanas y que puede llegar hasta 60-100 ml/año en pacientes con EPOC. Dejar de fumar conlleva un menor deterioro de la función pulmonar.

Para que un adulto tenga una función pulmonar normal hay que evitar una pérdida acelerada de ésta, pero también es importante alcanzar los valores normales tras el período de desarrollo del pulmón. Analizándolo desde esta perspectiva, Anthonisen et al<sup>12</sup> demostraron que es importante la tasa de descenso anual del FEV<sub>1</sub>, pero también el valor inicial de partida, ya que está claramente relacionado con la función pulmonar que un paciente tiene después en la edad adulta. Todo esto es relevante, pues los pacientes con peores valores de FEV<sub>1</sub> tienen mayor mortalidad.

*Implicaciones clínicas: disnea, volumen espiratorio forzado en el primer segundo, ejercicio y calidad de vida*

Como ya se ha comentado, las diferentes guías clínicas establecen una clasificación de la EPOC según los valores del FEV<sub>1</sub> posbroncodilatador<sup>9</sup>. Sin embargo, en muchos casos esta clasificación estrictamente funcional no refleja de manera adecuada el deterioro clínico de los pacientes. Desde las fases iniciales de la EPOC, la caída del FEV<sub>1</sub> puede condicionar disnea y deterioro de la calidad de vida del paciente. No obstante, es a partir de un valor por debajo del 50% cuando se detecta un mayor descenso en las puntuaciones obtenidas en los cuestionarios de calidad de vida y de disnea<sup>13,14</sup>.

La disnea es capaz de afectar a todas las dimensiones que se valoran en los cuestionarios de calidad de vida, ya que afecta al bienestar físico, mental y social del individuo<sup>15</sup>. Tanto la disnea como la fatiga muscular van a condicionar una escasa utilización de la musculatura esquelética (desentrenamiento), que introduce al paciente en un círculo vicioso, agravado ocasionalmente por las exacerbaciones. Por otro lado, las exacerbaciones, complicaciones y comorbilidades son causa de una elevada demanda de los servicios de salud y de hospitalizaciones. Esto lleva al paciente a una disminución de su autoestima y a problemas en el mundo familiar y laboral.

Dado que la disnea es el principal síntoma que afecta al estado de salud del paciente con EPOC y que varía considerablemente para un mismo grado de obstrucción al flujo aéreo, se han desarrollado otras medidas que intentan obtener, de forma objetiva, una valoración global del impacto de la enfermedad en el paciente. Con este fin se han elaborado diversos cuestionarios de calidad de vida relacionada con la salud, que pueden ser genéricos o específicos para la EPOC. Por múltiples razones, en la práctica su uso ha quedado limitado a ensayos clí-

nicos y a estudios de poblaciones, pues su aplicabilidad clínica es limitada<sup>15</sup>.

Para simplificar esta valoración y evaluar la carga de la EPOC desde el punto de vista del paciente se ha desarrollado y validado el Clinical COPD Questionnaire (CCQ). Este cuestionario consta de 10 apartados agrupados en 3 dominios (síntomas, estado funcional y estado mental). Su principal ventaja frente a los cuestionarios de calidad de vida es que depende menos del entorno del paciente, que es autoadministrado y que puede rellenarse fácilmente en 2 min<sup>16,17</sup>.

### **¿Debemos cambiar nuestra forma de valorar al paciente con EPOC?**

Uno de los principales retos a corto plazo en el manejo de la EPOC será la identificación de fenotipos diferentes que puedan beneficiarse de pautas terapéuticas más adaptadas a las características de cada paciente. Desde el punto de clínico hay varias áreas de trabajo que pueden aportar información en este sentido.

#### *Función pulmonar*

*Hiperinsuflación.* Aunque frecuentemente se equipara a atrapamiento aéreo (aumento del cociente volumen residual/capacidad pulmonar total), la hiperinsuflación refleja un incremento de la capacidad residual funcional, que puede ser mayor o menor dependiendo de los flujos espiratorios del paciente (dinámica) o manifestarse en reposo (estática). La medición de los volúmenes pulmonares es imprescindible para valorar el grado de hiperinsuflación y/o atrapamiento aéreo, hallazgos que guardan una buena relación con la disnea y la limitación al esfuerzo. El principal inconveniente es que su variabilidad entre centros puede ser elevada y sólo puede realizarse en un laboratorio de función pulmonar. Para superar esta limitación puede determinarse la capacidad inspiratoria, que permite valorar de forma sencilla el grado de hiperinsuflación pulmonar tanto en reposo como en el ejercicio<sup>18</sup>.

Recientemente se ha publicado que el cociente entre la capacidad inspiratoria y la capacidad pulmonar total tiene un valor predictivo independiente de mortalidad. Tomando como valor de referencia el 25%, por debajo de éste la mortalidad es claramente mayor. Además, permite valorar la respuesta al tratamiento al margen de las variaciones en el FEV<sub>1</sub><sup>19,20</sup>.

*Test de difusión de monóxido de carbono.* El test de transferencia para el monóxido de carbono es el parámetro de función pulmonar que mejor se ha correlacionado con la gravedad del enfisema pulmonar. En la clínica ayuda a identificar la presencia de cambios destructivos en el parénquima, mejorando la caracterización fenotípica de la enfermedad<sup>21</sup>, lo cual puede ser útil a la hora de predecir el grado de respuesta a diferentes fármacos<sup>22</sup> o el grado de tolerancia al esfuerzo. Apoyando este concepto, diversos estudios han descrito peores resultados en las pruebas de broncodilatación si los pacientes presentan valores reducidos de difusión, aunque la presen-

cia de lesiones muy heterogéneas entre pacientes hace difícil predecir respuestas individuales<sup>23,24</sup>.

Desafortunadamente, el test de difusión, además de no diferenciar el tipo de lesión parenquimatosa, tiene una serie de limitaciones a la hora de evaluar la presencia de enfisema, ya que analiza de forma global todo el pulmón, mientras que las técnicas de imagen como la tomografía computarizada (TC) son capaces de detectar cambios destructivos localizados. Sin embargo, esto no significa que la utilidad clínica de la TC (excluyendo la valoración de pacientes para cirugía de reducción de volumen) sea superior a la del test de difusión. Otra limitación, como ocurría con la medición de la hiperinsuflación, es el problema de reproducibilidad, especialmente cuando la determinación se realiza en laboratorios diferentes.

*Gasometría arterial.* Permite conocer la existencia de insuficiencia respiratoria. Para un mismo valor de FEV<sub>1</sub>, la presencia de insuficiencia respiratoria modifica el grado de gravedad y en muchos casos suele ser el dato que alerta sobre la presencia de otra enfermedad asociada que puede requerir un enfoque terapéutico diferenciado<sup>25</sup>.

#### *Estudios de imagen*

Las técnicas radiológicas forman parte de una valoración complementaria del paciente, pero nunca deben usarse para establecer el diagnóstico. La radiografía convencional de tórax proporciona una escasa resolución en los detalles del parénquima pulmonar, el cual, a capacidad pulmonar total, sólo constituye el 10%, siendo el 90% restante aire. La atenuación vascular y la evidencia de atrapamiento aéreo son datos difíciles de valorar, especialmente si se presentan de forma difusa en ambos campos pulmonares, sin que se alcancen una especificidad y sensibilidad suficientes para diferenciar el enfisema de otras entidades que cursan con limitación al flujo aéreo.

La TC permite detectar el enfisema con mejores sensibilidad y especificidad que la radiografía simple, especialmente cuando se utilizan técnicas de alta resolución (1-1,5 mm de colimación). En la TC el enfisema se presenta como áreas de baja atenuación. En el enfisema centroacinar pueden verse áreas de baja atenuación localizadas cerca de los vasos, en el centro del lóbulo secundario. En el enfisema panacinar, la destrucción es uniforme, con una tendencia a localizarse en las regiones basales.

La mayor disponibilidad de la TC ha hecho que su uso se esté popularizando para la detección del enfisema pulmonar. Sin embargo, la correlación entre los hallazgos de la TC y el FEV<sub>1</sub> es baja<sup>26</sup>. Para poner en perspectiva estos hallazgos es necesario tener en mente que, aunque en muchos textos se asimila el término EPOC al de enfisema pulmonar, Thurlbeck ya observó hace más de 3 décadas que aproximadamente el 20% de los pacientes que presentaban lesiones enfisematosas en más de un 30% del tejido pulmonar no tenían EPOC. Este mismo autor observó que parámetros funcionales como el FEV<sub>1</sub> pueden estar en intervalos de referencia en pacientes con enfisema moderado, e incluso grave, desde

el punto de vista macroscópico. Igualmente, Hogg et al<sup>27</sup> observaron que la extensión y la gravedad del enfisema macroscópico no se correlacionan con el grado de obstrucción medido en 407 pacientes a quienes se realizó resección pulmonar. Como ocurre con el test de difusión, los hallazgos de la TC aportan información complementaria. El problema es que aún no sabemos cómo aplicar adecuadamente esta información en la práctica clínica. Aunque hay autores que señalan que la cuantificación de la magnitud del enfisema pulmonar mediante parámetros densitométricos podría ser una exploración sensible y específica en la evaluación del progreso de la enfermedad, la evidencia disponible no permite recomendar la TC como parámetro de progresión del enfisema en el ámbito clínico<sup>28</sup>. Sin embargo, la TC sí ha demostrado su utilidad en la selección de pacientes para cirugía de reducción de volumen, independientemente de su tipo histológico<sup>29</sup>.

Aunque el enfisema, incluso sin deterioro espirométrico, podría abordarse en un futuro como una enfermedad diferenciada, el grado de solapamiento de las lesiones que pueden observarse en los pacientes no hace de momento viable este planteamiento en la clínica.

#### *Cambios vasculares pulmonares en la EPOC*

Las arterias pulmonares de los pacientes con EPOC presentan diversos grados de disfunción endotelial y cambios estructurales, especialmente hiperplasia de la íntima y proliferación muscular en las arteriolas. Barberá et al<sup>30,31</sup> han descrito que las alteraciones vasculares son un hallazgo frecuente en pacientes con EPOC y que pueden presentarse incluso en fases poco avanzadas de la enfermedad. En la mayor parte de los pacientes los cambios vasculares tienen un origen multifactorial, y son especialmente relevantes la pérdida de vasos que acompaña a la destrucción enfisematosa del parénquima, la vasoconstricción pulmonar hipóxica y la remodelación vascular.

En pacientes con grave deterioro ventilatorio (FEV<sub>1</sub> < 30%) es posible encontrar presiones medias en la arteria pulmonar por encima de 25 mmHg hasta en un 50% de los casos. Sin embargo, en la mayoría de los pacientes con EPOC, a diferencia de lo que ocurre en otras enfermedades vasculares pulmonares, el aumento de presión en la arteria pulmonar suele ser leve o moderado en fases de estabilidad clínica. A pesar de ello, es posible identificar a un subgrupo de pacientes que presentan unas características especiales, con hipoxemia desproporcionada para su grado de deterioro ventilatorio, gran descenso de la transferencia para el monóxido de carbono y mayor disnea. Una vez que se han excluido otras causas de hipertensión pulmonar, el porcentaje de pacientes que presentan estas características es pequeño, pero deben identificarse, ya que pueden ser subsidiarios de un tratamiento específico<sup>25,32,33</sup>.

#### *Efecto de las exacerbaciones*

Los pacientes con EPOC tienen como media 2 exacerbaciones al año (la mayor parte presenta entre una y

4 anuales). Además de su gran impacto económico<sup>34</sup>, pueden requerir un período de recuperación largo, y un porcentaje significativo de los pacientes no se recuperan por completo. Varios estudios han demostrado que existe una asociación entre las exacerbaciones, en especial las que cursan con hospitalizaciones, y el aumento de la mortalidad. En un estudio de Connors et al<sup>35</sup> en el que se incluyó a pacientes ingresados con hipercapnia, un 11% falleció durante el ingreso y el 50% durante los 2 años posteriores al alta hospitalaria. La mortalidad se relacionaba de forma independiente con la edad, el índice de masa corporal, el estado funcional previo y la presencia de insuficiencia cardíaca derecha. En un trabajo de Senneff et al<sup>36</sup> la mortalidad fue del 60% un año después del ingreso de los pacientes mayores de 65 años que requerían ingreso en la unidad de cuidados intensivos. En un estudio de cohortes realizado en España<sup>37</sup>, la mortalidad durante el primer año después de un ingreso hospitalario por exacerbación ascendió al 22% y se identificaron como factores pronósticos la depresión, la comorbilidad, el mal estado de salud y los reingresos hospitalarios. La mayor parte de estos estudios incluyó a pacientes que ya presentaban grave deterioro funcional, por lo que no resulta extraño que el FEV<sub>1</sub> careciera de valor pronóstico. Recientemente Soler-Cataluña et al<sup>38</sup> han demostrado que existe una asociación entre las exacerbaciones y la mortalidad de los pacientes con EPOC. Como ocurría en estudios previos, esta relación se observó especialmente cuando las exacerbaciones eran graves. Este aspecto es relevante, ya que no todas las exacerbaciones afectan en la misma medida a la mortalidad. Dada su importancia en la historia natural de la enfermedad, cualquier factor modificador de su gravedad y de su frecuencia debería tener un efecto clínicamente muy relevante en la calidad de vida y, quizá también, en la reducción de la función pulmonar y la mortalidad.

#### *Valoración multidimensional*

En estudios longitudinales se han identificado múltiples variables que se comportan de forma independiente como predictoras de mortalidad. Por este motivo no resulta extraño que se haya intentado estudiarlas de forma conjunta con la intención de mejorar la capacidad predictiva de esta enfermedad. Sin duda el índice BODE es el que mayor interés ha generado en los últimos años. Este índice es una clasificación multidimensional que integra algunos de los aspectos más relevantes de la EPOC (índice de masa corporal, limitación al flujo aéreo, disnea y tolerancia al esfuerzo)<sup>39</sup>. El test de la marcha de 6 min proporciona información integrada sobre el impacto funcional de la enfermedad y un índice de masa corporal reducido tiene valor pronóstico. La espirometría y la medición de la disnea deben realizarse de forma sistemática en la valoración del paciente. La agrupación de estas 4 variables en un índice permite predecir mejor que el FEV<sub>1</sub> el riesgo de muerte por cualquier causa y por causas respiratorias. Sin embargo, es un índice con valor poblacional y su utilidad en la práctica clínica en el paciente individual no está bien

establecida. Otra limitación de este índice es que no valora aspectos muy importantes de la enfermedad como el grado de hiperinsuflación o el componente inflamatorio sistémico, y en nuestro medio algunos componentes como un bajo índice de masa corporal son poco relevantes en la mayoría de los pacientes<sup>40</sup>.

#### *Parámetros bioquímicos*

Una revisión reciente ha confirmado que la mayoría de los marcadores biológicos (citológicos y bioquímicos) no presenta una relación significativa con la gravedad de la EPOC, basada en el FEV<sub>1</sub><sup>41</sup>. Podríamos preguntarnos si estos resultados reflejan una limitación de los propios marcadores, de la valoración de la gravedad mediante el FEV<sub>1</sub> o de ambos.

En la actualidad la única cuantificación bioquímica que modifica el manejo del paciente es la determinación de los valores de alfa-1-antitripsina. Recientemente se ha descrito que la EPOC cursa con inflamación local y sistémica. En un estudio con 4.803 pacientes procedentes del estudio de salud pulmonar norteamericano se ha observado que los valores elevados de proteína C reactiva de alta sensibilidad se asocian con mayor deterioro funcional, mayor mortalidad global, mayor mortalidad de causa cardiovascular y mayor mortalidad por cáncer. De hecho, las concentraciones elevadas de proteína C reactiva permiten predecir qué pacientes con displasia bronquial progresan a grados más avanzados<sup>42-44</sup>. Evidentemente la historia no finaliza con esta molécula, que por otro lado tiene importantes críticos que cuestionan el mensaje que se ha enviado en los últimos años de que la proteína C reactiva es un factor de riesgo vascular<sup>45</sup>. Otras moléculas menos conocidas (neopterin, moléculas de adherencia, etc.) también podrían intervenir en estos trastornos<sup>44</sup>.

La importancia de este concepto radica en que, como ha sucedido con otras enfermedades (p. ej., la diabetes mellitus), permite llamar la atención sobre la importancia de la EPOC leve como problema de salud. Dado que hay tratamientos capaces de actuar a este nivel, la confirmación de estos hallazgos podría identificar un fenotipo específico susceptible de tratamientos con actividad antiinflamatoria sistémica independientemente de los valores del FEV<sub>1</sub>.

#### **¿Sólo EPOC en la EPOC?**

La EPOC es una enfermedad que se presenta en edades medias y avanzadas, por lo que es frecuente que los pacientes puedan presentar enfermedades asociadas. Por este motivo, además de identificar diferentes fenotipos de EPOC, hay que valorar al paciente de forma global y diagnosticar procesos asociados que puedan condicionar cambios significativos en su situación clínica. Además de la comorbilidad clásica, que suele observarse en fases avanzadas de la enfermedad (osteoporosis, desnutrición, depresión, etc.), se ha descrito que estos pacientes tienen un riesgo mayor de presentar cáncer de pulmón y enfermedades cardiovasculares, incluso en fases iniciales del proceso. La gran cuestión, aún sin res-

puesta, es si las comorbilidades del paciente con EPOC son procesos independientes o si la EPOC, per se, puede favorecerlas.

Actualmente nadie discute que la EPOC tiene consecuencias sistémicas, aunque sí existen múltiples interrogantes sobre su importancia en la patogenia de la enfermedad y sobre el impacto en la morbimortalidad, especialmente en las formas menos graves. El hábito de fumar, prácticamente constante en estos pacientes, además de estar relacionado de forma independiente con la enfermedad cardiovascular, también se asocia con un incremento de las cifras de presión arterial. Por otra parte, la escasa actividad física que con frecuencia desarrollan los pacientes con EPOC puede condicionar una situación de sobrepeso. Son escasos los estudios que analizan la prevalencia de estos factores de riesgo clásicos en pacientes con EPOC, y los que lo hacen a menudo se basan en análisis retrospectivos de bases de datos poblacionales no diseñadas específicamente para este objeto. En un reciente estudio observacional realizado en España, los pacientes con EPOC presentaron una alta prevalencia de factores de riesgo cardiovascular y de cardiopatía isquémica. Esta última se relacionó con los primeros y con la edad, pero no se observó ninguna relación con la gravedad de la obstrucción. El estudio es sólo observacional y transversal, por lo que se necesitan estudios adicionales, tanto de casos y controles como longitudinales, para dilucidar si realmente hay una relación de causalidad entre la EPOC y la enfermedad cardiovascular<sup>46</sup>. Apoyando estos resultados, en otra serie reciente se observó que la asociación entre el deterioro funcional y los eventos cardiovasculares fue escasa cuando se ajustó para covariables como edad, sexo, raza, tabaquismo, hipertensión, diabetes, dislipemia y concentraciones de fibrinógeno<sup>47</sup>.

Evidentemente hay que tratar las comorbilidades cuando se presentan, pero estas series nos invitan a ser cautos a la hora de establecer estrategias terapéuticas basadas sólo en el papel potencial de la inflamación sistémica de la EPOC en la comorbilidad. Hasta que dispongamos de más información, debemos tener presente que una medida tan sencilla como mejorar la actividad física de los pacientes (probablemente actuando en los factores de riesgo vascular clásicos) puede incidir de manera muy favorable en su situación clínica, en las comorbilidades y en la mortalidad<sup>48</sup>.

### Conclusión. Cómo incorporar lo nuevo a lo clásico

La EPOC se define como un trastorno prevenible y tratable. Según este principio, nuestro objetivo debe ser diagnosticar y tratar la EPOC en sus fases iniciales, para evitar complicaciones, que en su mayor parte acaban siendo irreversibles. Desafortunadamente hay recomendaciones oficiales que no apoyan estas medidas, con el argumento de que "la eficacia del tratamiento sólo está establecida en pacientes con FEV<sub>1</sub> menor del 50%"<sup>49</sup>. Posiblemente muchos clínicos no compartan esta posición, del mismo modo que tampoco compartan que sólo hay un criterio uniforme de gravedad basado en el FEV<sub>1</sub>, lo que impide un aborda-

je correcto en muchos pacientes. Por este motivo, una vez establecido el diagnóstico, resulta imprescindible hacer una aproximación al fenotipo del paciente. El análisis de algunos parámetros, fácilmente evaluables en la clínica, como la presencia de enfisema, hiperinflación, grado disnea y número y características de las exacerbaciones, puede ayudarnos para orientar el manejo del paciente, sin olvidar que las comorbilidades pueden modular de forma decisiva la expresión clínica de la enfermedad. No hay información suficiente para establecer estrategias basadas en marcadores inflamatorios sistémicos<sup>50</sup>.

### Declaración de conflicto de intereses

El autor ha declarado no tener ningún conflicto de intereses.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD. Disponible: 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.
3. Perpiñá Tordera M, Martínez Francés M. Disnea: bases fisiopatológicas, medición e implicaciones en la rehabilitación. En: Güell R, De Lucas, P, editores. *Rehabilitación respiratoria*. Madrid: MMC; 1999.
4. Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest*. 2002;121:1434-40.
5. American Thoracic Society. Dyspnea: mechanisms, assessment and management: a consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159:321-40.
6. 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.
7. Pinto-Plata VM, Cote C, Cabral H, Taylor J, Celli BR. The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. *Eur Respir J*. 2004;23:28-33.
8. McKenzie DK, Frith PA, Burdon JG, Town GI; Australian Lung Foundation; Thoracic Society of Australia and New Zealand. The COPDX plan: Australian and New Zealand guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease 2003. *Med J Aust*. 2003;178:S1-S37.
9. Peces-Barba G, Barberà 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;44:271-81.
10. Anthonisen NR, Connett 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.
11. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE; Lung Health Study Research Group. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med*. 2005;142:233-9.
12. Anthonisen NR, Wright EC, Hodgkin JE. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. 1986;133:14-20.
13. Van den Boom G, Rutten-van Molken MP, Tirimanna PR, Van Schayck CP, Folgering H, Van Weel C. Association between health-related quality of life and consultation for respiratory symptoms: results from the DIMCA programme. *Eur Respir J*. 1998;11: 67-72.
14. De Miguel Díez J, Izquierdo Alonso JL, Rodríguez González Moro JM, De Lucas Ramos P, Molina París J. Calidad de vida en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Influencia del nivel de asistencia de los pacientes. *Arch Bronconeumol*. 2004;40:431-7.
15. Ferrer M, Alonso J. Medición de la calidad de vida en los pacientes con EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2001;37 Supl 2:20-6.

16. Van der Molen T, Willense BWM, Schokker S, Ten Hacken NHT, Postma DS, Juniper EF. Development, validity and responsiveness of the clinical COPD questionnaire. *Health Qual Life Outcomes*. 2003;1:13.
17. Kocks JWH, Tuinenga MG, Uil SM, Van den Berg JWK, Stahl E, Van der Molen T. Health status measurement in COPD: the minimal clinically important difference of the clinical COPD questionnaire. *Respir Res*. 2006;7:62.
18. García Rfo F, Lores V, Rojo B. Evaluación funcional respiratoria (obstrucción y atrapamiento). *Arch Bronconeumol*. 2007;43 Supl 3:8-14.
19. Casanova C, Cote C, De Torres JP, Aguirre-Jaime A, Marín JM, Pinto-Plata V, et al. Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:591-7.
20. Marín JM, Carrizo SJ, Gascón M, Sánchez A, Gallego B, Celli BR. Inspiratory capacity, dynamic hyperinflation, breathlessness, and exercise performance during the 6-minute-walk test in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:1395-9.
21. Izquierdo JL, Almonacid C, Parra T, Pérez J. Inflamación y estrés oxidativo en dos fenotipos de EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2006;42:332-7.
22. Izquierdo Alonso JL, Sánchez Hernández I, Fernández Francés J, Castela Naval J, Carrillo Arias F, Gallardo Carrasco J. Utility of transfer factor to detect different bronchodilator responses in patients with COPD. *Respiration*. 1998;65:282-8.
23. Weir DC, Gove IR, Robertson AS, Sherwood PB. Response to corticosteroids in chronic airflow obstruction: relationship to emphysema and airways collapse. *Eur Respir J*. 1991;4:1185-90.
24. Eliasson O, Degraff AC. The use of criteria for reversibility and obstruction to define patient groups for bronchodilator trials. *Am Rev Respir Dis*. 1985;132:858-64.
25. Wizenblum E, Chaouat A. Severe pulmonary hipertensión in COPD. Is it a distinct disease? *Chest*. 2005;127:1480-2.
26. Gelb AF, Schein M, Kuei J, Tashkin DP, Müller NL, Hogg JC, et al. Limited contribution of emphysema in advanced chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. 1993;147:1157-61.
27. Hogg JC, Wright JL, Wiggs BR, Coxson HO, Opazo Saez A, et al. Lung structure and function in cigarette smokers. *Thorax*. 1994;49:473-8.
28. Köhnlein T, Welte T. Alpha-1 antitrypsin deficiency: pathogenesis, clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Am J Med*. 2008;121:3-9.
29. Weder W, Thurnheer R, Stammberg U. Radiologic emphysema morphology is associated with outcome after surgical lung volume reduction. *Ann Thorac Surg*. 1997;64:313-20.
30. Barberà JA, Peinado VI, Santos S. Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2003;21:892-905.
31. Peinado VI, Barberà JA, Ramírez J, Gómez FP, Roca J, Jover L, et al. Endothelial dysfunction in pulmonary arteries of patients with mild COPD. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 1998;18:L908-L13.
32. Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, Schott R, Enache I, Duconolé A, et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172: 189-94.
33. Thabut G, Dauriat G, Stern JB, Logeart D, Lévy A, Marrash-Chahla R, et al. Pulmonary hemodynamics in advanced COPD candidates for lung volume reduction surgery or lung transplantation. *Chest*. 2005;127:1531-6.
34. Izquierdo JL, De Miguel J. Economic impact of pulmonary drugs on direct costs of stable chronic obstructive pulmonary disease. *J COPD*. 2004;1:215-23.
35. Connors AF, Dawson NV, Thomas C, Harrel FE Jr, Desbiens N, Fulkerson WJ, et al. Outcomes following acute exacerbations of severe chronic obstructive lung disease: the SUPPORT investigators. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154:959-67.
36. Senneff MG, Wagner DP, Wagner RP. Hospital and 1-year survival of patients admitted to intensive care units with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA*. 1995;274:1852-7.
37. Domingo-Salvany A, Lamarca R, Ferrer M, García-Aymerich J, Alonso J, Félez M, et al. Health-related quality of life and mortality in male patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:680-5.
38. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005;60:925-31.
39. 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;350:1005-12.
40. Soler JJ, Sánchez L, Román P, Martínez MA, Perpiñá M. Prevalencia de desnutrición en pacientes con EPOC estable. *Arch Bronconeumol*. 2004;40:250-8.
41. Franciosi LG, Page CP, Celli BR, Cazzola M, Walker MJ, Danhof M, et al. Markers of disease severity in chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol Ther*. 2006;19:189-99.
42. Man P, Connett JE, Anthonisen NR, Wise RA, Tashkin DP, Sin DD. C-reactive protein and mortality in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2006;61:849-53.
43. Sin DD, Man SFP, McWilliamas A, Lam S. Progression of airway dysplasia and C-reactive protein in smokers at high risk of lung cancer. *Am J Respir Critical Care Med*. 2006;173:535-9.
44. Izquierdo JL, Arroyo-Espiguero R. EPOC y riesgo cardiovascular. *Arch Bronconeumol*. 2005;41:410-2.
45. Tall AR. C-reactive protein reassessed. *N Engl J Med*. 2004;350:1450-2.
46. Lucas-Ramos P, Izquierdo-Alonso JL, Rodríguez-González Moro JM, Bellón-Cano JM, Ancochea-Bermúdez J, Calle-Rubio M, et al. Asociación de factores de riesgo cardiovascular y EPOC. Resultados de un estudio epidemiológico (estudio ARCE). *Arch Bronconeumol*. 2008;238:233-8.
47. Johnston AK, Mannino DM, Hagan GW, Davis KJ, Kiri VA. Relationship between lung function impairment and incidence or recurrence of cardiovascular events in a middle-aged cohort. *Thorax*. En prensa 2008.
48. García-Aymerich J, Lange P, Benet M, Schnohr P, Antó JM. Regular physical activity modifies smoking-related lung function decline and reduces risk of chronic obstructive pulmonary disease: a population-based cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:458-63.
49. Lin K, Watkins B, Johnson T, Rodríguez JA, Barton MB. Screening for chronic obstructive pulmonary disease using spirometry: summary of the evidence for the U.S. preventive services task force. *Ann Intern Med*. 2008;148:535-43.
50. Barreiro E, Schols AM, Polkey MI, Gáldiz JB, Gosker HR, et al; ENIGMA in COPD project. Cytokine profile in quadriceps muscles of patients with severe COPD. *Thorax*. 2008;63:100-7.