



# ARCHIVOS DE BRONCONEUMOLOGÍA

www.archbronconeumol.org



## Enfermedad pulmonar obstructiva crónica en ARCHIVOS DE BRONCONEUMOLOGÍA en el año 2009

Myriam Calle Rubio\*, Juan Luis Rodríguez Hermosa, María Jesús Gómez Nebreda y José Luis Álvarez-Sala Walther

Servicio de Neumología, Hospital Clínico San Carlos, Universidad Complutense, Madrid, España

### RESUMEN

**Palabras clave:**  
EPOC  
Gasto sanitario  
Función pulmonar

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) continúa siendo una enfermedad de especial relevancia por su gran repercusión social derivada de su elevada prevalencia, su gran morbimortalidad y el alto gasto sanitario que genera. Esto hace que se dedique un gran número de artículos cada año a diferentes aspectos relacionados con la EPOC. Cada vez se hace un énfasis mayor en la repercusión sistémica de la enfermedad y la comorbilidad de ésta; en ese mismo sentido, se intentan conseguir herramientas que permitan precisar más el pronóstico de la enfermedad y evaluar otros aspectos diferentes de la función pulmonar. Además, durante el año se han publicado unos estándares sobre la calidad asistencial en la EPOC, y unas recomendaciones sobre la atención de estos pacientes en fase avanzada. En el presente artículo se pretende recoger un resumen de lo más destacado de lo publicado durante el último año sobre la EPOC en ARCHIVOS DE BRONCONEUMOLOGÍA.

© 2010 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Chronic Obstructive Pulmonary Disease in ARCHIVOS DE BRONCONEUMOLOGÍA in the Year 2009

#### ABSTRACT

**Keywords:**  
COPD  
Health costs  
Lung function

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) continues to be a disease of special importance due to its great social impact arising from its high prevalence, its high morbidity and mortality and the high health costs it incurs. This has led to a great number of articles on different aspects associated with COPD each year. There is increasingly greater emphasis made of the systemic repercussions of the diseases and its comorbidity. In that same sense, tools are being sought to be able to make a more accurate prognosis of the diseases and assess other different aspects of lung function. Some standards on the quality of healthcare in COPD have also been published during this year, as well as some recommendations of the care of these patients in the advanced phase. An attempt is made in this article to summarise the more outstanding COPD articles published in ARCHIVOS DE BRONCONEUMOLOGÍA during the past year.

© 2010 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

### Epidemiología

En un reciente estudio epidemiológico nacional, Epidemiologic Study of COPD in Spain (EPI-SCAN)<sup>1</sup>, se pone de manifiesto que un 10,2% de las personas que fuman entre los 40 y 80 años presenta enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Se trata de un estudio en el que participó una muestra de población aleatoria, con un total de 3.885 personas que rellenaron un cuestionario sociodemo-

gráfico y clínico extenso; y realizaron una espirometría lenta y forzada prebroncodilatadora y posbroncodilatadora.

Los resultados de la prevalencia de la EPOC ligada al sexo son que la EPOC en los varones supera a la de las mujeres en más de 8 puntos, siendo del 15,1 y del 5,7%, respectivamente. Según el EPI-SCAN, la EPOC se da en un 35,9% de varones entre 70 y 79 años y en un 10,8% de las mujeres en la misma franja de edad. Este estudio revela también que el 4,4 de los varones entre 40 y 49 años presentan esta enfermedad al igual que el 3,2 de las mujeres.

Los resultados de la prevalencia de la EPOC ligada al tabaquismo no hacen sino elevar la incidencia de esta enfermedad pulmonar. Mientras que entre los varones no fumadores presentan EPOC el 7,6,

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: med010161@saludalia.com (M. Calle Rubio).

o el 5,5% de las mujeres no fumadoras, esta cifra se eleva hasta el 18% de los varones ex fumadores y al 6% de las mujeres ex fumadoras, y alcanza el 39,9% de prevalencia entre los varones y al 15,4% de las mujeres que han fumado más de 10 años.

No obstante, el dato más preocupante es que todavía nos mantenemos en tasas muy bajas de diagnóstico. Así, según este estudio, el 73% estaría sin diagnosticar, es decir, que aún no saben que tienen la enfermedad. También se pone de manifiesto que las variables más significativas asociadas a presentar EPOC son: sexo masculino, edad avanzada, fumador de tabaco y grado de educación bajo.

Más allá de las cifras brutas de prevalencia, la realidad individual muestra una enfermedad que, a medida que progresa, comporta un deterioro del estado de salud del paciente, intolerancia al ejercicio, exacerbaciones repetidas y mortalidad prematura. El perfil crónico y progresivo de la enfermedad, su elevada prevalencia y un control deficitario con frecuentes desestabilizaciones son las principales causas de una fuerte demanda asistencial. Además, en la actualidad la EPOC se sitúa como la quinta causa de muerte en España y la cuarta en el mundo, únicamente por detrás de las enfermedades coronarias, las cerebrovasculares y las neoplasias, siendo la única enfermedad de este grupo que está aumentando en frecuencia. Aunque las guías de práctica clínica han contribuido a mejorar la asistencia que se ofrece al paciente con EPOC, el grado de cumplimiento sigue siendo insuficiente y variable, y la realidad asistencial dista mucho del escenario ideal como se muestra en los datos del EPI-SCAN.

## Fisiopatología

Como se refleja en uno de los editoriales de la revista ARCHIVOS DE BRONCONEUMOLOGÍA de 2009<sup>2</sup>, la disnea es la segunda palabra que más búsquedas genera en PubMed y, en la mayoría de las ocasiones, el síntoma principal en la EPOC. Aún no se conoce con exactitud el proceso por el que un paciente percibe disnea, pero son múltiples los mecanismos fisiopatológicos implicados en ella. Podría explicarse por un conjunto de alteraciones de la función respiratoria, que incluyen la obstrucción al flujo aéreo, la hiperinsuflación pulmonar y la disfunción mecánica y biológica de los músculos. Del mismo modo, el aumento de las resistencias de la vía aérea, la pérdida de presión de retracción elástica y la hiperinsuflación dinámica condicionan un aumento de la capacidad residual funcional y una reducción de la capacidad inspiratoria, a la vez que se deforma la caja torácica.

Los músculos respiratorios de los pacientes con EPOC se ven sometidos a un incremento de trabajo, derivado de los cambios mecánicos que se producen en su sistema respiratorio, lo que provoca una serie de modificaciones estructurales y funcionales en los propios músculos. Por un lado, disminuyen su fuerza y resistencia, lo que se conoce como disfunción muscular, de modo que se vuelven más sensibles al fallo mecánico. Por otra parte, puede producirse una lesión celular, acompañada de elementos inflamatorios y de reparación. Es bien conocido que se reduce la capacidad de generar fuerza por los músculos inspiratorios, pero también se ha publicado que los músculos espiratorios tienen disminuida su fuerza y su resistencia debido a una disfunción de dichos músculos en los pacientes con EPOC grave<sup>3</sup>. Mota et al<sup>3</sup> demostraron que, en la EPOC avanzada, la reducción de la resistencia de los músculos espiratorios está relacionada con una mayor hiperinsuflación dinámica y la menor limitación del flujo espiratorio durante el ejercicio, y esto se asocia a una disnea mayor y una calidad de vida peor. Al realizar el estudio en un subgrupo específico de pacientes, excluyendo a pacientes con peso bajo, con comorbilidades asociadas y a los que tenían una respuesta positiva a los broncodilatadores, estos resultados no pueden generalizarse completamente; sin embargo, los hallazgos son muy relevantes y apoyan la idea de introducir un entrenamiento específico de los músculos espiratorios en los programas de rehabilitación respiratoria.

Otros autores, como Torres et al<sup>4</sup>, han medido las concentraciones de lactatodeshidrogenasa (LDH) y sus isoenzimas en el vasto lateral

del músculo cuádriceps de pacientes con EPOC y las han comparado con las de personas sanas. En ese mismo trabajo, se evaluó si las isoenzimas de la LDH se relacionan con la proporción de los tipos de fibras musculares, o con la capacidad funcional respiratoria y la capacidad de esfuerzo de estos pacientes medidas con espirometría, saturación de oxígeno (SaO<sub>2</sub>) y prueba de la marcha de 6 min. Los pacientes con EPOC presentaron concentraciones totales y proporciones de las isoenzimas de LDH similares a los controles; no obstante, se observó una tendencia a un incremento de los valores de LDH total en el músculo periférico a medida que progresa la gravedad de la enfermedad. En este trabajo, a partir de las concentraciones de las isoenzimas de la LDH, se pudo identificar a un subgrupo de pacientes con una concentración mayor de las isoenzimas cardíacas y menor de las musculares, con una disminución tanto de la proporción como de las concentraciones de la LDH<sub>5</sub>, y un aumento de las LDH<sub>1</sub>, LDH<sub>2</sub> y LDH<sub>3</sub>, coincidiendo con un aumento de la proporción de las fibras musculares de tipo IIA. Este subgrupo se caracterizó por ser de sexo femenino y tener una SaO<sub>2</sub> menor en reposo. Es posible que este cambio tenga relación con un estado de hipoxia moderada, más acusado en este subgrupo de pacientes, y eventualmente podría representar una forma de adaptación que permita un grado menor de conversión hacia el metabolismo anaeróbico.

Ya se ha demostrado que hay un aumento de las concentraciones locales de determinadas citocinas proinflamatorias en los músculos intercostal externo y diafragma de los pacientes con EPOC. Sin embargo, sigue siendo desconocido el papel de las citocinas proinflamatorias en la disfunción muscular y su interrelación con otros procesos. El grupo ENIGMA, a través de una biopsia del músculo intercostal externo, evaluó los signos de lesión muscular (morfometría), la infiltración de células inflamatorias (inmunohistoquímica) y la expresión en determinados genes seleccionados<sup>5</sup>. El hallazgo fundamental de este trabajo son las estrechas relaciones observadas en la expresión de 2 grupos de genes aparentemente dispares en su función en los músculos respiratorios de pacientes con EPOC: los relacionados con la actividad de las citocinas y aquéllos ligados a los programas de miogénesis/reparación. Además, confirma la presencia de lesión celular, aunque de escasa cuantía, en el músculo intercostal externo de pacientes con EPOC, al tiempo que demuestra concentraciones bajas de células inflamatorias y una relación estrecha entre la expresión de los receptores del factor de necrosis tumora alfa y la activación de programas de miogénesis. Esto último induce a pensar que esta citocina desempeña un papel relevante en la reparación y la remodelación de los músculos respiratorios de los pacientes con EPOC.

## Clínica

El interés creciente en esta enfermedad durante la última década ha determinado que, si bien la definición de la EPOC es funcional y se basa en la limitación al flujo aéreo, ha surgido una nueva perspectiva que establece que en la EPOC tiene lugar una variedad compleja de manifestaciones celulares, orgánicas, funcionales y clínicas. Todo ello ha incrementado el interés por estudiar la heterogeneidad fenotípica de esta enfermedad.

Actualmente hay un crecimiento exponencial de la información sobre sus características clínicas y fisiopatológicas, lo que facilita una comprensión mejor de la enfermedad y nos aporta nuevos enfoques diagnósticos o posibilidades de tratamiento. En este sentido, se ha publicado el diseño y la metodología de un estudio ambicioso que lleva por título *Caracterización Fenotípica y Evolución de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (PAC-COPD)*, que pretende mejorar la comprensión de la heterogeneidad fenotípica y conocer el grado en que dicha heterogeneidad se relaciona con la evolución de la enfermedad<sup>6</sup>. Se trata de un estudio de seguimiento de una cohorte de 342 pacientes con EPOC incipiente, elegidos en el momento de su primer ingreso hospitalario, cuando el tiempo esperado de evolución

de la enfermedad es todavía considerable y susceptible de ser modificado, procedentes de 9 hospitales terciarios, con un período de seguimiento de 5 años.

En una revisión publicada sobre la heterogeneidad fenotípica de la EPOC que recoge la opinión de expertos que participan en el proyecto de investigación sobre la heterogeneidad fenotípica de la EPOC (PAC-COPD), se han identificado 26 rasgos fenotípicos que se han agrupado en 6 dimensiones<sup>7</sup>. En esta revisión, para cada dimensión, se proporciona un resumen de la mejor evidencia sobre la relación existente entre los rasgos fenotípicos, en concreto, entre los que corresponden a diferentes dimensiones y sobre la relación entre dichos rasgos y las manifestaciones relevantes en la evolución natural de la EPOC. Esta información puede resultar útil, tanto para integrar los estudios disponibles, como para diseñar futuras investigaciones. No obstante, tiene diversas limitaciones que deben tenerse en cuenta, como que no se ha realizado una revisión sistemática de la bibliografía médica, y, en alguna ocasión, la información se ha recogido de estudios clínicos con un tamaño muestral pequeño con posibles sesgos de selección.

### Comorbilidad

El estudio de las comorbilidades en la EPOC ha tomado especial relevancia en los últimos años por sus implicaciones pronósticas y terapéuticas.

Es bien conocido que el humo del tabaco estimula la inflamación tanto local, como sistémica, y se ha señalado que la inflamación podría tener un papel en la vía causal tanto del cáncer de pulmón, como de la EPOC. Por otra parte, el cáncer de pulmón aparece con frecuencia en pacientes con EPOC. Aunque el tabaco es el factor etiológico tanto del cáncer de pulmón, como de la EPOC, algunos autores han argumentado que la función pulmonar reducida es otro importante factor de riesgo para el cáncer de pulmón. En un estudio retrospectivo en el que se analizó a un total de 996 pacientes con el diagnóstico de cáncer de pulmón, se mostró que un 39,8% tenía EPOC. El diagnóstico se estableció mayoritariamente en estadios II y III de GOLD. Estos datos confirman que los individuos con la peor función pulmonar tienen el riesgo más alto<sup>8</sup>.

La relación entre la EPOC y los acontecimientos cardiovasculares no está completamente aclarada. Los pacientes con EPOC no tienen un riesgo incrementado de presentar hipertensión arterial ni hipertrofia del ventrículo izquierdo. Sin embargo, la prevalencia de EPOC entre los individuos con insuficiencia cardíaca oscila entre el 20 y el 32% de los casos, y se encuentra un 10% de individuos con EPOC entre los pacientes hospitalizados con insuficiencia cardíaca, según la revisión publicada en ARCHIVOS DE BRONCONEUMOLOGÍA<sup>9</sup>. En sentido contrario, el riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca entre los individuos con EPOC es 4,5 veces superior al de los controles sin esta enfermedad, tras llevar a cabo un ajuste por la edad y los factores de riesgo cardiovascular. En esta revisión, se recogen aspectos diagnósticos y terapéuticos de interés. En este sentido, se recuerda que con frecuencia, en los pacientes con EPOC, el diagnóstico de insuficiencia cardíaca puede ser difícil, ya que los síntomas y los signos físicos de ambas enfermedades pueden coexistir entre sí y muchas veces no se correlacionan con el estado hemodinámico del paciente. La determinación del péptido natriurético cerebral (BNP) y/o de la fracción N terminal del BNP (NT-proBNP) podría ayudar a excluir el diagnóstico de insuficiencia cardíaca, si bien suele elevarse en los individuos de edad avanzada con hipertensión arterial, *cor pulmonale* o fibrilación auricular, factores presentes con frecuencia en los pacientes con EPOC.

Aunque hay pocas evidencias científicas en lo que se refiere a estudios prospectivos y ensayos clínicos aleatorizados, en el tratamiento combinado de los pacientes con EPOC e insuficiencia cardíaca, los datos actuales demuestran que en los pacientes con EPOC que no tienen un asma asociado, ni presentan un test de broncodilatación positivo, el empleo de bloqueadores beta mejora el pronóstico

en términos de morbimortalidad si estos pacientes presentan una disfunción sistólica del ventrículo izquierdo asociada a su enfermedad respiratoria. En los pacientes que tienen una contraindicación absoluta para recibir bloqueadores beta, la asociación de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina y de antagonista del receptor de la angiotensina II puede ser una buena opción terapéutica para aumentar la supervivencia.

Por otro lado, el diagnóstico de tromboembolia de pulmón (TEP) es a menudo complicado en pacientes con EPOC. Más aún, el TEP se ha identificado como variable predictora independiente de mortalidad y rehospitalización en los pacientes con EPOC. Así, en un estudio prospectivo de cohorte, que se llevó a cabo en un hospital terciario universitario, en el que se incluyó a un total de 882 pacientes diagnosticados de TEP agudo sintomático de forma consecutiva, se encontró que la prevalencia de EPOC fue de un 8%<sup>10</sup>. En los pacientes con EPOC, fueron significativamente más frecuentes un retraso diagnóstico de la TEP superior a 3 días y una probabilidad clínica baja según una escala clínica estandarizada. Además, los pacientes con diagnóstico de EPOC que desarrollan una TEP tienen más riesgo de fallecer por la propia TEP que los pacientes sin EPOC en los 3 meses posteriores al diagnóstico.

### Recomendaciones en la asistencia del paciente con EPOC

Con el propósito de que todos los pacientes con EPOC puedan acceder de forma equitativa a una asistencia de primer nivel ideal, se han elaborado unos estándares de calidad asistencial<sup>11</sup>. Se ha editado un documento que, mediante una metodología basada en la evidencia, unifica criterios de asistencia, establece unos márgenes de cumplimiento y un sistema de evaluación con el objetivo final de mejorar la atención del paciente con EPOC. Los estándares de calidad se estructuran en 3 categorías: a) los denominados estándares de calidad clave, de obligado cumplimiento; b) un grupo de estándares de calidad convencionales, y c) un tercer bloque dirigido a la Administración sanitaria. El documento tiene por objeto aunar criterios que permitan mejorar la calidad asistencial de forma global del paciente con EPOC en nuestro entorno.

Los avances en el tratamiento de los pacientes con EPOC han mejorado la supervivencia. Este hecho ha propiciado la aparición de importantes problemas clínicos relacionados con el establecimiento del techo terapéutico y del pronóstico de algunos pacientes. Recientemente, se han publicado las *Recomendaciones sobre la atención al final de la vida en pacientes con EPOC*<sup>12</sup>, en las que se establecen las acciones dirigidas a mejorar el control de los síntomas, la comunicación, la actividad física y el apoyo emocional, con el objetivo de conseguir la máxima calidad de vida posible. Mejorar el tratamiento de las fases avanzadas de la EPOC tiene un impacto directo en la calidad de la asistencia que se ofrece al paciente, pero, además, tiene un impacto positivo en el conjunto del sistema sanitario con una reducción de los ingresos hospitalarios, desplazamiento de la atención desde el hospital a la comunidad y, finalmente, menos ingresos innecesarios y no previstos en las unidades de cuidados intensivos.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

### Bibliografía

1. Ancochea J, Badiola C, Duran-Tauleria E, García Río F, Miravittles M, Muñoz L, et al. Estudio EPI-SCAN: resumen del protocolo de un estudio para estimar la prevalencia de EPOC en personas de 40 a 80 años en España. Arch Bronconeumol. 2009;45:41-7.
2. Marín JM. Respirar con EPOC. Arch Bronconeumol. 2009;45:478-80.
3. Mota S, Guell R, Barreiro E, Casan P, Gea J, Sanchis J. Relación entre disfunción de los músculos espiratorios e hiperinflación dinámica en la EPOC avanzada. Arch Bronconeumol. 2009;45:487-95.

4. Torres SH, Montes de Oca M, Loeb E, Zabner-Oziel P, Wallis V, Hernández N. Isoenzimas de lactatodeshidrogenasa en el músculo esquelético de pacientes con EPOC. Arch Bronconeumol. 2009;45:75-80.
5. Casadevall C, Coronell C, Ausín P, Martínez-Llorens J, Orozco-Levi M, Barreiro E, et al. Citocinas inflamatorias y factores de reparación en los músculos intercostales de pacientes con EPOC grave. Arch Bronconeumol. 2009;45:279-85.
6. García-Aymerich J, Gómez FP, Antó JM. Caracterización fenotípica y evolución de la EPOC en el estudio PAC-COPD: diseño y metodología. Arch Bronconeumol. 2009;45:4-11.
7. García-Aymerich J, Agustí A, Barbera JA, Belda J, Farrero E, Ferrer A, et al. La heterogeneidad fenotípica de la EPOC. Arch Bronconeumol. 2009;45:129-38.
8. Abal Arca J, Parente Lamelas I, Almazán Ortega R, Blanco Pérez J, Toubes Navarro ME, Marcos Velásquez P. Cáncer de pulmón y EPOC: una asociación frecuente. Arch Bronconeumol. 2009;45:502-7.
9. Villar Álvarez F, Méndez Bailón M, De Miguel Díez J. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica e insuficiencia cardíaca. Arch Bronconeumol. 2009;45:387-93.
10. Fernández C, Jiménez D, De Miguel J, Martí D, Díaz G, Sueiro A. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica en pacientes con tromboembolia de pulmón aguda sintomática. Arch Bronconeumol. 2009;45:286-90.
11. Soler JJ, Calle M, Cosío B, Marín JM, Monsó E, Alfageme I. Estándares de calidad asistencial en la EPOC. Arch Bronconeumol. 2009;45:196-203.
12. Escarrabill J, Soler JJ, Hernández C, Servera E. Recomendaciones sobre la atención al final de la vida en pacientes con EPOC. Arch Bronconeumol. 2009;45:297-303.