

## ¿Qué hay de nuevo en el tratamiento de la EPOC?

V. Sobradillo Peña

Servicio de Neumología. Hospital de Cruces. Baracaldo. Vizcaya. Universidad del País Vasco.

En la actualidad, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) sigue siendo una enfermedad frecuente y mal conocida. El estudio epidemiológico IBERPOC<sup>1</sup> ha demostrado que la prevalencia de la EPOC en España es del 9% en el tramo de edad entre 40 y 69 años, lo que significa que 1.228.375 españoles en estas edades padecen la enfermedad. De los casos diagnosticados en el estudio IBERPOC, el 78% desconocía que padecía la enfermedad y sólo el 39% de los enfermos recibía un tratamiento adecuado. En general existe, ante el paciente con EPOC, una actitud poco intervencionista, en la que el médico se limita a tratar las agudizaciones y aconsejar al paciente, sin excesiva convicción, que deje de fumar. En el tratamiento existe una tendencia a la simplificación. Se les trata con dosis elevadas de corticoides inhalados y diversos broncodilatadores, aunque se hayan mezclado pacientes con asma y EPOC, enfermedades diferentes que tienen patogenias, evoluciones y respuestas al tratamiento a veces contrapuestas<sup>2-5</sup>.

En la EPOC, la única medida que ha demostrado frenar la pérdida de función pulmonar es la eliminación del tabaquismo<sup>6</sup>. La terapia de sustitución con nicotina ha demostrado ser efectiva al disminuir los síntomas del síndrome de privación. Un metaanálisis reciente indica que a los 6-12 meses la tasa de éxitos dobla a la de los grupos placebo. El índice de eficacia de la terapéutica con nicotina respecto al placebo es de 1,71 para todos los estudios, existiendo algunas diferencias según la vía de administración<sup>7</sup>. Dado que la nicotina eleva las concentraciones de dopamina en las áreas del cerebro asociadas con el reforzamiento de los efectos de las anfetaminas y los opiáceos, se están introduciendo en el tratamiento del tabaquismo fármacos que mejoran la actividad central noradrenérgica. El bupropion, utilizado inicialmente como antidepresivo, ha demostrado una efectividad del 44%, con 300 mg/día, frente al 19% del grupo placebo al final de un tratamiento de 7 semanas. Al año, las diferencias seguían siendo significativas<sup>8</sup>. Estos estudios abren la vía para la utilización de combi-

naciones de fármacos, nicotina y bupropion, que tratan diversos componentes de la adicción.

El tabaco provoca una inflamación del sistema respiratorio caracterizada por la presencia de neutrófilos y macrófagos en las vías aéreas<sup>9-11</sup>. En cambio, en las biopsias bronquiales y en el parénquima pulmonar, las células predominantes son los linfocitos CD8 y los macrófagos<sup>12,13</sup>. Estas células favorecen la inflamación neutrofílica en las vías aéreas a través de la acción de diversas citocinas y mediadores, que influyen en la expresión de las adhesinas sobre las células endoteliales de los vasos y actúan como factores quimiotácticos de los neutrófilos. Los macrófagos y neutrófilos provocarían la destrucción del sistema respiratorio por medio de la liberación de diversas proteasas, que superarían la acción protectora de las antiproteasas.

Esta inflamación se ha tratado con la utilización de corticoides, especialmente inhalados, aunque los resultados no han sido muy satisfactorios<sup>14,15</sup>. Varios estudios provenientes de Holanda<sup>16,17</sup> habían demostrado que los corticoides frenaban la pérdida de la función pulmonar. Sin embargo, el estudio europeo (EUROSCOP) no ha demostrado un efecto importante sobre la caída del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>), aunque algún subgrupo, mujeres con EPOC que fuman poco, pueda beneficiarse del tratamiento. Probablemente, la diferencia con los estudios previos tiene que ver con el tipo de pacientes que los autores holandeses incluyen en sus estudios, en los que en la limitación crónica al flujo aéreo (LCFA) se mezclan asma bronquiales y pacientes con EPOC. De hecho, un estudio reciente ha indicado que los corticoides son eficaces para tratar la inflamación en un grupo de pacientes que tiene características mixtas de asma y EPOC<sup>18</sup>. Este grupo representa el 18% de los pacientes con LCFA por asma o EPOC<sup>19</sup>. El efecto de los corticoides inhalados para tratar la inflamación en la EPOC es probablemente inferior al que se consigue con dejar de fumar<sup>20,21</sup>.

Los corticoides se han utilizado también para mejorar la sintomatología clínica de los enfermos. Un metaanálisis ha encontrado que sólo un 10% de los pacientes con EPOC se beneficiaban de los corticoides orales en la mejoría clínica o funcional tras su utilización<sup>22</sup>. Un estudio reciente, con fluticasona administrada durante 6 meses, evidencia que el grupo tratado tiene menor número de reagudizaciones importantes que el grupo pla-

Correspondencia: Dr. V. Sobradillo Peña.  
Servicio de Neumología. Hospital de Cruces.  
Plaza de Cruces, s/n. 48903 Baracaldo. Vizcaya.

Recibido: 28-8-98; aceptado para su publicación: 15-9-98.

(Arch Bronconeumol 1999; 35: 57-59)

cebo, aunque algunos datos en el estudio indican que pueden haberse mezclado pacientes con características clínicas mixtas de asma y EPOC<sup>23</sup>. Como consecuencia de estos resultados, ninguno de los consensos actuales<sup>24-26</sup> aconseja utilizar los corticoides inhalados como medicación fundamental en el tratamiento del paciente con EPOC. Las investigaciones actuales intentan tratar la inflamación por medio de medicamentos que frenen la producción o el funcionamiento de las citocinas interleucina 8 (IL-8), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), las moléculas de adhesión, el leucotrieno B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>) o diversas antiproteasas, entre las que destaca la alfa-1-antitripsina (AT) utilizada desde hace 10 años en los déficit graves de AT<sup>27</sup>. Es un tratamiento caro, con un efecto escaso sobre la caída del FEV<sub>1</sub> y que, administrado por vía intravenosa, tiene una vida media corta<sup>28</sup>. Las dudas sobre su eficacia debieran despejarse con un estudio aleatorizado frente a placebo, aunque es difícil que éste pueda realizarse dado el número de pacientes que se necesitarían, por lo que la polémica sobre su indicación seguirá abierta.

La disnea es el síntoma que más afecta a la vida de los pacientes con EPOC. Para mejorarla se utilizan broncodilatadores. Los anticolinérgicos son los de elección, aunque los actuales no sean selectivos, ya que actúan sobre los tres tipos de receptores muscarínicos. De los anticolinérgicos en estudio el mejor es el bromuro de tiotropio<sup>29</sup>, que actúa selectivamente al unirse con fuerza con los receptores M<sub>1</sub> y M<sub>3</sub>, que favorecen la liberación de acetilcolina, y disociarse con rapidez de los receptores M<sub>2</sub>, que actúan inhibiendo la liberación de acetilcolina. Tiene una duración de acción que permite administrarlo una vez al día. Los agentes adrenérgicos beta-2 de larga duración, salmeterol y formoterol, mejoran la función ventilatoria y la sintomatología de los pacientes con EPOC<sup>30</sup>. No se ha estudiado si son superiores a los anticolinérgicos actuales o futuros ni tampoco si tienen efecto aditivo con los mismos.

La rehabilitación respiratoria, tan denostada anteriormente, ha demostrado su eficacia en mejorar la calidad de vida y la capacidad al ejercicio y en aminorar el coste del tratamiento de los pacientes con EPOC<sup>31,32</sup>. Así mismo, se ha constatado que la calidad de vida puede mantenerse durante 18 meses con un programa domiciliario sencillo, que comprende una sesión mensual<sup>33</sup>. El reto para los neumólogos está en incluir la rehabilitación respiratoria en el tratamiento habitual de los pacientes con EPOC.

Estos pacientes tienen 1-3 exacerbaciones al año, de las que la mitad son infecciosas. Las vacunas se utilizan en su prevención. La vacuna antineumocócica está en discusión, ya que, aunque reduce la frecuencia de las bacteriemias, no disminuye la incidencia de las neumonías neumocócicas en los mayores de 50 años<sup>34</sup>. La utilización de antígenos bacterianos, como estimulantes de la inmunidad, no ha demostrado su eficacia en disminuir la frecuencia de las exacerbaciones<sup>35</sup>.

La hipertensión pulmonar es una complicación tardía de la EPOC, que conduce al *cor pulmonale*. Los vasodilatadores pulmonares actúan también sobre la circulación sistémica, por lo que plantean problemas de vaso-

dilatación sistémica. El único vasodilatador pulmonar selectivo es el óxido nítrico administrado en inhalación. Sin embargo, su administración, aunque reduce la presión arterial pulmonar, afecta al intercambio gaseoso disminuyendo la PaO<sub>2</sub>, lo que plantea dudas sobre su utilidad a largo plazo<sup>36</sup>.

La ventilación mecánica se utiliza cuando existe un fallo respiratorio. En situación aguda, la ventilación mecánica no invasiva en la unidad de cuidados intensivos (UCI) debe intentarse, ya que disminuye la mortalidad y el tiempo de hospitalización<sup>37</sup>. En cambio, su utilización en la planta de hospitalización no mejora el tratamiento convencional<sup>38</sup>. No existen suficientes datos en la bibliografía para aconsejar el empleo de la ventilación mecánica crónica en el domicilio en el paciente con EPOC<sup>39</sup>.

En los últimos años, la cirugía ha adquirido un papel importante en el tratamiento de los pacientes con EPOC por medio de la cirugía de reducción de volumen (CRV) y el trasplante pulmonar<sup>40</sup>. La CRV está concebida como una cirugía paliativa, que mejora la calidad de vida, reduciendo la disnea de esfuerzo y aumentando la tolerancia al ejercicio, a través de una mejoría en la LCFA, en la hiperinflación y en el intercambio gaseoso<sup>41</sup>. En la mayoría de los pacientes estos objetivos se cumplen, aunque algunos estudios a largo plazo demuestran una pérdida de los beneficios con el tiempo. Roue et al<sup>2</sup> señalan que, mientras a los 6 meses el 90% de sus pacientes tiene una mejoría del FEV<sub>1</sub> mayor del 20%, esta proporción desciende al 24% a los 3 años. Sólo el 30% de sus pacientes tiene a los 3 años menos disnea que antes de la intervención. En este campo faltan estudios a largo plazo que comparen los resultados de la CRV con el tratamiento médico convencional. El trasplante pulmonar, habitualmente unilateral, es una alternativa en casos seleccionados, especialmente en los pacientes jóvenes con déficit graves de AT. La supervivencia al año es del 65%<sup>43</sup>.

En conclusión, la EPOC es una enfermedad mal diagnosticada e insuficientemente tratada en la que se precisa individualizar el tratamiento, disponer de mejores fármacos broncodilatadores y antiinflamatorios y más estudios que aclaren las dudas sobre algunos tratamientos actuales.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Comité Científico del Estudio IBERPOC. Proyecto IBERPOC: un estudio epidemiológico de la EPOC en España. Arch Bronconeumol 1997; 33: 293-299.
2. Orie NGM, Sluiter HJ, De Vries K. The host factor in bronchitis. En: Bronchitis, an international symposium, 27-29 April 1960. University of Groningen. Royal Van Gorcum, Assen, 1961; 43-49.
3. Burrows B, Bloom JW, Traver G, Cline MG. The course and prognosis of different forms of chronic airways obstruction in a sample from the general population. N Engl J Med 1987; 317: 1.309-1.314.
4. Burrows B. The course and prognosis of different types of chronic airflow limitation in a general population sample from Arizona: comparison with the Chicago "COPD" series. Am Rev Respir Dis 1989; 140 (Supl): 92-94.
5. Postma DS, Burema J, Gimeno F. Prognosis in severe chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Respir Dis 1979; 119: 357-367.

6. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, Altose MD, Bailey WC, Buist SA et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV<sub>1</sub>: the Lung Health Study. *JAMA* 1994; 272: 1.497-1.505.
7. Silagy C, Fowler MD, Lodge M. Meta-analysis on efficacy of nicotine replacement therapies in smoking cessation. *Lancet* 1994; 343: 139-142.
8. Hurt RD, Sachs DPL, Glover ED, Offord KP, Johnston JA, Lowell PD et al. A comparison of sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. *N Engl J Med* 1997; 337: 1.195-1.202.
9. Keatings VM, Barnes PJ. Granulocyte activation markers in induced sputum: comparison between chronic obstructive pulmonary disease, asthma and normal subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 449-453.
10. Ronchi MC, Piragino C, Rosi E, Amendola M, Duranti R, Scano G. Role of sputum differential cell count in detecting airway inflammation in patients with chronic bronchial asthma or COPD. *Thorax* 1996; 51: 1.000-1.004.
11. Linden M, Bo J, Piitulainen E, Tunek A, Larson M, Tegner H et al. Airway inflammation in smokers with nonobstructive and obstructive chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1.226-1.232.
12. O'Shaughnessy T, Ansari TW, Barnes C, Jeffery P. Inflammation in bronchial biopsies of subjects with chronic bronchitis: inverse relationship of CD8+ T lymphocytes with FEV<sub>1</sub>. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 852-857.
13. Finkelstein R, Fraser RS, Ghezzi H, Cosio M. Alveolar inflammation and its relation to emphysema in smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1.666-1.672.
14. Watson A, Lim TK, Joyce H, Pride N. Failure of inhaled corticosteroids to modify bronchoconstrictor or bronchodilator responsiveness in middle-aged smokers with mild airflow obstruction. *Chest* 1992; 101: 350-355.
15. Engel T, Heinig JH, Madsen O, Hansen M, Weeke ER. A trial of inhaled budesonide on airway responsiveness in smokers with chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1989; 2: 935-939.
16. Kerstjens HAM, Brand PLP, Hughes M, Robinson NF, Postma DS, Sluiter HJ et al. A comparison of bronchodilator therapy with or without inhaled corticosteroid therapy for obstructive airways disease. *N Engl J Med* 1992; 327: 1.413-1.419.
17. Dompeling E, Van Schayck CP, Van Grunsven PM, Van Herwarden CLA, Akkermans R, Molema J et al. Slowing the deterioration of asthma and chronic obstructive pulmonary disease observed during bronchodilator therapy by adding inhaled corticosteroids. *Ann Intern Med* 1993; 118: 770-778.
18. Chanez P, Vignola AM, O'Shaughnessy T, Enander I, Li D, Jeffery P et al. Corticosteroid reversibility in COPD is related to features of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1.529-1.534.
19. Baranda F, Sobradillo V, Talayero N, Pérez de las Casas M, Badiola C, Ciruelos E et al. Estudio de la concordancia diagnóstica para las patologías asma y EPOC en pacientes ambulatorios. *Arch Bronconeumol* 1998; 34: 9-13.
20. Thompson AB, Mueller MB, Heires AJ, Bohling TL et al. Aerosolized beclomethasone in chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 389-397.
21. Rennard SI, Daughton D, Fujita J, Oerhlerking MB, Thompson AB. Short-term smoking reduction is associated in measures of lower respiratory inflammation in heavy smokers. *Eur Respir J* 1990; 3: 752-758.
22. Callaghan CM, Dittus RS, Katz BP. Oral corticosteroid therapy for patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1991; 114: 216-233.
23. Paggiaro PL, Dahle R, Bakran I, Frith L, Hollingworth K, Efthimiou J. Multicentre randomised placebo controlled trial of inhaled fluticasone propionate in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1998; 351: 773-780.
24. ATS Statement. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152 (Supl): 77-120.
25. ERS Consensus Statement. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J* 1995; 8: 1.398-1.420.
26. BTS guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1997; 52 (Supl 5): 1-28.
27. Barnes PJ. New therapies for chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1998; 53: 137-147.
28. Seersholm N, Wencker M, Banik N, Viskum K, Dirksen A, Kok-Jensen A. Does alpha-1-antitrypsin augmentation therapy slow the annual decline in FEV<sub>1</sub> in patients with severe hereditary alpha-1-antitrypsin deficiency? *Eur Respir J* 1997; 10: 2.260-2.263.
29. Maesen FPPV, Smeets JJ, Costongs MAL, Wald FDM, Cornelissen JPG. Tiotropium bromide, a new long-acting antimuscarinic bronchodilator: a pharmacodynamic study in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J* 1995; 8: 1.506-1.513.
30. Cazzola M, Matera MG, Santangelo G, Vinciguerra A, Rossi F, D'Amato G. Salmeterol and formoterol in partially reversible severe chronic obstructive pulmonary disease: a dose response study. *Respir Med* 1995; 89: 357-362.
31. Lacasse Y, Wong E, Guyatt GH. Meta-analysis of respiratory rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1996; 348: 115-119.
32. De Lucas Ramos P, Rodríguez González-Moro JM, García de Pedro J, Dantacruz Siminiani JA, Tatay Martí F, Cubillo Marcos JM. Entrenamiento de los músculos inspiratorios en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Su impacto sobre las alteraciones funcionales y sobre la tolerancia al ejercicio. *Arch Bronconeumol* 1998; 34: 64-70.
33. Wijkstra P, Ten Vergert EM, Van Altena R. Long-term benefits of rehabilitation at home on quality of life and exercise tolerance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1995; 50: 824-828.
34. Örtqvist A, Hedlung J, Burman LA, Elbel E, Höfer M, Leinonen M et al. Randomized trial of 23-valent pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in prevention of pneumonia in middle-aged and elderly people. *Lancet* 1998; 351: 399-403.
35. Collet JP, Shapiro S, Ernst P, Renzi P, Ducrute T, Robinson A. Effects of an immunostimulating agent on acute exacerbations and hospitalizations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1.719-1.724.
36. Barberá JA, Roger N, Roca J, Rovira I, Higenbottam TW, Rodríguez-Roisín R. Worsening of pulmonary gas exchange with nitric oxide inhalation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1996; 347: 436-440.
37. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1995; 333: 817-822.
38. Barbé F, Togores B, Rubí M, Pons S, Maimó A, Agustí AGN. Non-invasive ventilatory support does not facilitate recovery from acute respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1996; 9: 1.240-1.245.
39. Wedzicha JA, Jones DJM. Domiciliary ventilation in chronic obstructive pulmonary disease: where and when? *Thorax* 1996; 51: 455-457.
40. Corris PA, Higenbottam T, Goldstraw P. Surgical treatment for diffuse emphysema. *Eur Respir Monogr* 1998; 7: 288-296.
41. Cooper J, Patterson G, Sundaresan R, Trulock EP, Yusef RD, Pohl MS et al. Results of 150 consecutive bilateral lung volume reduction procedures in patients with severe emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 1.319-1.330.
42. Roue C, Mal H, Sleiman C. Lung volume reduction in patients with severe diffuse emphysema. *Chest* 1996; 110: 28-34.
43. Hosenpud JF, Novick RJ, Bennet LE. The registre of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirteenth Official Report 1996. *J Heart Lung Transplant* 1996; 15: 655-674.