



**FACULTAD DE FARMACIA**  
**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**  
**EPOC y TABAQUISMO**

Autor: JAUME ALBIOL CHIVA

D.N.I.: 53378322Z

Tutor: RAQUEL CAMARA RICA

Convocatoria: FEBRERO 2015

## ÍNDICE

RESUMEN .....	3
INTRODUCCIÓN .....	3
COMBATIR EL TABAQUISMO ES UNA PRIORIDAD MUNDIAL .....	5
DESCONOCIMIENTO DE LA EPOC .....	6
¿QUE ES LA EPOC? .....	7
SINTOMATOLOGÍA .....	9
FENOTIPOS DE LA EPOC .....	11
Fenotipo No agudizador .....	11
Fenotipo Agudizador .....	11
Fenotipo mixto EPOC-asma .....	12
Fenotipo Agudizador con Enfisema .....	13
Fenotipo Agudizador con Bronquitis Crónica .....	13
DIAGNOSTICO DE LA EPOC .....	14
Pruebas con relevancia clínica alta .....	15
Pruebas con relevancia clínica media .....	15
Gravedad de la EPOC .....	17
TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO .....	18
Broncodilatadores .....	18
Glucocorticoides .....	20
Tratamiento sustitutivo con alfa-1-antitripsina .....	20
Tratamiento EPOC estable .....	21
Papel de la Vitamina D en la EPOC .....	21
Tratamiento del tabaquismo en fumadores con EPOC .....	22
Tratamiento no farmacológico. Rehabilitación respiratoria .....	23
¿ESTAN A SALVO LOS NO FUMADORES ? .....	24
EJERCICIO FÍSICO CONTRA LA EPOC .....	25
ALTERNATIVA AL TABACO: CIGARRILLO ELECTRÓNICO .....	25
CONCLUSIÓN .....	26
BIBLIOGRAFÍA .....	28

## RESUMEN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se caracteriza por una limitación crónica al flujo aéreo poco reversible y asociada principalmente al humo de tabaco. Se trata de una enfermedad infradiagnosticada y con una elevada morbimortalidad, lo que implica un problema de salud pública de gran magnitud. Constituye la quinta causa de muerte en los países de nuestro entorno y se prevé que su prevalencia siga aumentando, llegando a representar un elevado coste sanitario.

La EPOC es una enfermedad compleja y multifactorial. Los síntomas principales son la disnea, la tos y la expectoración. Su presentación clínica es muy heterogénea y, dentro de lo que hoy denominamos EPOC, se pueden definir diversos fenotipos con repercusión clínica, pronóstico y tratamiento terapéutico diferenciado. Aunque la EPOC no es una enfermedad curable, la deshabituación del consumo de tabaco es la medida más eficaz para prevenir y frenar su progresión.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) puede definirse como una enfermedad producida por una combinación variable de enfermedad de la pequeña vía aérea (bronquiolitis obstructiva) y de destrucción del parénquima pulmonar (enfisema), caracterizada por una limitación al flujo aéreo (disminución del volumen espiratorio forzado en el primer segundo [FEV1] y la relación con la capacidad vital forzada [FEV1/FVC]) que no es totalmente reversible, puede acompañarse de hiperreactividad bronquial y habitualmente es progresiva.

La EPOC es un problema de salud pública de gran importancia. En España origina aproximadamente un 10-12% de las consultas de medicina primaria y un 35-40% de las de neumología, ocasiona un 35% de las incapacidades laborales definitivas y un 7% de los ingresos hospitalarios, siendo actualmente la cuarta causa de morbilidad y mortalidad en el mundo desarrollado<sup>1</sup>. La mayor parte del coste de la EPOC es debido a la asistencia hospitalaria (41%), seguido del gasto farmacéutico (36,6%), siendo la gravedad de la enfermedad el factor que más influye en el coste. El pronóstico de la enfermedad está relacionado con la edad, el índice de masa corporal, la función pulmonar y la presencia de cor pulmonale o de otras enfermedades asociadas. La mortalidad tras un ingreso hospitalario por exacerbación grave es muy elevada.

El estudio EPI-SCAN<sup>2</sup> estimó que la prevalencia actual de la EPOC en España, en la población de 40 a 80 años, era del 10,2% (15,1% en varones y 5,7% en mujeres), pudiendo extrapolarse que actualmente hay 2.185.764 personas con EPOC en España, correspondiendo a 1,57 millones de hombres y más de 600 mil mujeres. Comparado con el anterior estudio IBERPOC<sup>3</sup>, el infradiagnóstico de la EPOC en España se redujo levemente (del 78 al 73%), aunque sí se apreció una gran reducción del infratratamiento dentro de este periodo de 10 años (del 81 al 54%). Respecto a su causa principal, se estima que en España el tabaco causa 60.000 muertes cada año y se considera que es la causa más importante de EPOC<sup>4</sup> y de cáncer de pulmón.

Sin embargo, hay alrededor de un 10% de pacientes con EPOC que no son fumadores, y sólo alrededor del 20% de los fumadores desarrolla una EPOC, por lo que factores genéticos y otros factores ambientales<sup>5</sup> deben desarrollar un papel, aunque de mucha menor importancia que el tabaco.

La Estrategia en EPOC del Sistema Nacional de Salud (SNS)<sup>6</sup>, aprobada el 3 de junio de 2009 por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, fija como una de sus prioridades el desarrollo de líneas estratégicas, objetivos y recomendaciones en EPOC para su aplicación en las comunidades autónomas. Asimismo, las nuevas guías españolas de la EPOC (GesEPOC)<sup>7</sup> resaltan el papel que puede desempeñar la Estrategia en la difusión del conocimiento de esta enfermedad entre la población general. El objetivo principal del estudio CONOCEPOC<sup>8</sup> es determinar el nivel de conocimiento actual sobre la EPOC y sus determinantes en la población general de España. Los objetivos secundarios fueron analizar los cambios observados casi diez años después, y a su vez aumentar la conciencia sobre la importancia de la EPOC. En su conjunto, la iniciativa CONOCEPOC pretende potenciar la realización de un diagnóstico correcto y más precoz de la EPOC en España.

Siguiendo este camino, este documento pretende realizar una recopilación abreviada de los estudios más relevantes y novedosos de los últimos años, que puedan ayudar a la correcta difusión de información sobre esta enfermedad ligada íntimamente con el tabaco. Así como conocer y analizar la percepción que se tiene de la enfermedad ayudando a discernir la gravedad del problema.

## COMBATIR EL TABAQUISMO ES UNA PRIORIDAD MUNDIAL

El consumo de tabaco mata a más de 5 millones de personas al año y es responsable de la muerte de 1 de cada 10 adultos en el mundo. Entre los cinco principales factores de riesgo de mortalidad, es la causa de muerte más prevenible. El 11% de las muertes por cardiopatía isquémica como principal causa de muerte, son atribuibles al consumo de tabaco. Más del 70% de las muertes por cáncer de pulmón, bronquios y tráquea son atribuibles al consumo de tabaco. Si se mantienen las tendencias actuales, el consumo de tabaco matará a más de 8 millones de personas al año en 2030. La mitad de los más de 1000 millones de fumadores morirán prematuramente de una enfermedad relacionada con el tabaco<sup>9</sup>.

El coste económico del consumo de tabaco es igualmente devastador. Además de los elevados gastos de salud pública relacionados con el tratamiento de enfermedades causadas por el tabaco, el tabaco mata a las personas en la cúspide de su vida productiva, privando a las familias de su sustento y a las naciones de una fuerza de trabajo sana. Además, los consumidores de tabaco son menos productivos durante su vida debido a su mayor vulnerabilidad a las enfermedades.

El tabaco y la pobreza están indisolublemente ligados. Numerosos estudios han revelado que en los hogares más pobres de algunos países de bajos ingresos los productos del tabaco representan hasta un 10% de los gastos familiares. Esto significa que esas familias disponen de menos dinero para destinar a sus necesidades básicas, por ejemplo, alimentación, educación y atención de salud. Además de sus efectos sanitarios directos, el tabaco da lugar a malnutrición, mayores gastos en atención de salud y muerte prematura. Asimismo, contribuye a elevar las tasas de analfabetismo, ya que el dinero que podría utilizarse para educación se destina, en cambio, al tabaco. La relación entre el tabaco y el agravamiento de la pobreza ha sido ignorada durante mucho tiempo por los investigadores de ambas áreas.

Casi el 80% de los más de mil millones de fumadores que hay en el mundo viven en países de ingresos bajos o medios, donde es mayor la carga de morbilidad y mortalidad asociada al tabaco. Los consumidores de tabaco que mueren prematuramente privan a sus familias de ingresos, aumentan el costo de la atención sanitaria y dificultan el desarrollo económico.

En algunos países, los niños de los hogares pobres trabajan con frecuencia en el cultivo de tabaco para aumentar los ingresos familiares. Esos niños son especialmente vulnerables a la enfermedad del tabaco verde, producida por la nicotina que absorbe la piel cuando se manipulan hojas de tabaco húmedas.

Debido al desfase de varios años entre el momento en que la gente empieza a consumir tabaco y la aparición de problemas de salud, la epidemia de enfermedades y muertes relacionadas con el tabaco no ha hecho más que empezar. El tabaco causó cien millones de defunciones en el siglo XX. Si se mantiene la tendencia actual, en el siglo XXI provocará unos mil millones de defunciones. Sin control, las defunciones relacionadas con el tabaco aumentarán hasta más de ocho millones al año para 2030.

## DESCONOCIMIENTO DE LA EPOC

La EPOC sigue siendo considerada injustamente como una enfermedad poco relevante, irreversible y de escaso interés terapéutico<sup>10</sup>, cuyo tratamiento es mayoritariamente sintomático y, aparte de la oxigenoterapia crónica en los pacientes con insuficiencia respiratoria y el abandono del tabaquismo, muchos siguen considerando que no existen intervenciones que modifiquen la historia natural de la enfermedad. Esta visión es poco realista, pues se estima que cada año, mueren en España más de 18.000 personas a causa de la EPOC. Esta enfermedad constituye la quinta causa de muerte entre los varones, con una tasa anual de 60 muertes por 100.000 habitantes, y la séptima para las mujeres, con una tasa anual de 17 muertes por 100.000 habitantes. Según las últimas cifras del Instituto Nacional de Estadística (INE)<sup>11</sup>, en el año 2012, las enfermedades respiratorias fueron responsables del 10,5% de muertes, pasando a ser la tercera causa de muerte, y se atribuyen 15.662 muertes compatibles con EPOC en 2012.

Comparada con otras enfermedades como el cáncer o las enfermedades cardiovasculares, es innegable el desconocimiento de la población sobre las enfermedades respiratorias en general, y de la EPOC en particular. Esto explica en gran medida la desproporción histórica entre la magnitud del problema y su bajo impacto en la opinión pública, la reducida percepción de necesidad y urgencia para paliar el problema, además de la escasa asignación de recursos para asistencia y financiación para investigaciones. Hasta 2006, las enfermedades respiratorias no eran consideradas como enfermedades prioritarias en los Programas Marco de Salud para la Unión Europea, y solo desde febrero de 2007 se anunció que el VII Programa Marco<sup>12</sup> incorporaba por primera vez las enfermedades respiratorias como una prioridad en la investigación biomédica europea. Otra encuesta realizada en 2000 en España y otros 7 países resaltaba la elevada carga de enfermedad asociada a la EPOC, incluso en adultos menores de 65 años, y por tanto aún en edad laboral y potencialmente productiva. En particular, los resultados en España<sup>13</sup> sobresalían por el elevado coste asociado a las hospitalizaciones, que representaban el 84% de los costes directos de la enfermedad, y concluía que la implementación de medidas para reducir la progresión de la enfermedad también conllevaría una reducción de su carga

poblacional. No existen series comparativas en España sobre el conocimiento de la EPOC en la población, aunque, otra encuesta telefónica<sup>14</sup> realizada en marzo de 2000 coincidía en que la denominación «EPOC» solamente era reconocida por el 23% de la población. Sin embargo, reconocían el término bronquitis crónica el 94,3%, y el 55,5%, el de enfisema pulmonar.

## ¿QUE ES LA EPOC?

En la EPOC se produce un proceso inflamatorio crónico que afecta a las vías aéreas y el parénquima pulmonar. En los bronquios se observan hiperplasia de glándulas mucosas y aumento de células caliciformes, con zonas de metaplasia escamosa y anomalías ciliares. En las vías aéreas periféricas, el lugar donde se produce la obstrucción al flujo aéreo, existe estrechamiento de la luz por fibrosis, hipertrofia del músculo liso, impactación mucosa y metaplasia de células caliciformes. El infiltrado inflamatorio en la EPOC está constituido principalmente por linfocitos T citotóxicos (CD8+), y afecta a las vías aéreas principales y las de pequeño calibre, los septos alveolares y las arterias musculares<sup>15</sup>. La inflamación de la vía aérea en el asma bronquial es distinta de la de la EPOC, dado que está constituida por infiltrado eosinofílico y aumento de linfocitos T CD4+23. Asimismo, en el asma no existe afección del parénquima pulmonar. Los mediadores inflamatorios también difieren entre el asma y la EPOC. En el asma, además de otros factores quimiotácticos de eosinófilos, son citocinas importantes la interleucina-4 (IL-4), mediadora de la respuesta alérgica, y la interleucina-5 (IL-5), mediadora en la inflamación eosinofílica. Por el contrario, en la EPOC tienen importancia la presencia del factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), la interleucina-8 (IL-8) y el leucotrieno B4, citocinas que participan en la inflamación neutrofílica<sup>16</sup>.

La lesión principal del parénquima pulmonar en la EPOC es el enfisema, definido por la existencia de agrandamiento permanente y destructivo de los espacios aéreos distales en ausencia de fibrosis evidente. Estudios demuestran que en el enfisema también puede existir un proceso de remodelado del tejido, con incremento neto del colágeno intersticial. En la EPOC se identifican dos tipos principales de enfisema: el centroacinar y el panacinar, que se diferencian por el lugar predominante de lesión. En el enfisema centroacinar, la forma más habitual en los fumadores, la destrucción se produce alrededor de los bronquiolos respiratorios. En el enfisema panacinar, la destrucción afecta uniformemente a todo el acino. Este tipo de enfisema es característico del déficit homocigoto de alfa-1-antitripsina, aunque también se presenta en fumadores<sup>17</sup>.

En la EPOC se producen asimismo cambios estructurales en los vasos pulmonares, que consisten en el engrosamiento de la capa íntima de las arterias musculares y en la

muscularización de las arteriolas. Estas lesiones pueden observarse en las fases iniciales de la enfermedad y se asocian a disfunción endotelial<sup>18</sup>. El humo del tabaco es la principal causa patogénica de la EPOC.

El humo de tabaco tiene la capacidad de producir estrés oxidativo, de alterar el balance proteasas-antiproteasas y de activar la respuesta inflamatoria, principalmente la de polimorfonucleares y macrófagos. Todos estos fenómenos, tradicionalmente implicados en la patogenia de la EPOC, están presentes en el fumador con y sin obstrucción al flujo aéreo, por lo que el desarrollo de la enfermedad depende de la coexistencia de otros factores de susceptibilidad individual que hacen que la enfermedad no se haga presente en todos los fumadores.

El enfisema hereditario debido a la deficiencia de alfa-1-antitripsina es el principal ejemplo de un factor genético. El déficit congénito de alfa-1-antitripsina<sup>19</sup> predispone a una disminución acelerada de la función pulmonar. Es una enfermedad autosómica de expresión recesiva que causa EPOC y cirrosis hepática. Se estima que es responsable del 1% de los casos de EPOC y del 2-4% de los enfisemas. Es importante el diagnóstico temprano porque se puede administrar un tratamiento específico con la infusión intravenosa de alfa-1-antitripsina procedente de plasma de donantes en los casos que cumplan los estrictos criterios de tratamiento establecidos por las normativas nacionales e internacionales. Todo paciente con EPOC debe tener al menos una determinación de sus concentraciones plasmáticas de alfa-1-antitripsina para descartar esta deficiencia.

Otros factores de riesgo que se han descrito son la edad, el sexo, el envejecimiento pulmonar, las infecciones respiratorias repetidas del niño o adulto en edades tempranas y factores socio-económicos. La mayoría de estos factores asociados al desarrollo de EPOC no pueden ser modificados.

La prevalencia de la EPOC aumenta con la edad y es más frecuente en hombres, pero este hecho parece estar más relacionado con el efecto acumulativo de otros factores de riesgo a los que se ha expuesto el individuo a lo largo de la vida que con la edad o el sexo. El papel de los antecedentes familiares es una mezcla de factores genéticos y ambientales.

En las clases sociales más desfavorecidas hay un mayor número de factores que se asocian al desarrollo de la enfermedad<sup>20</sup>: mayor consumo de alcohol y tabaco, peores condiciones de las viviendas, infecciones frecuentes en la infancia y menos recursos sanitarios



## SINTOMATOLOGÍA

El curso clínico de la EPOC refleja la disminución progresiva en el tiempo de la función pulmonar. Los datos referentes a la historia natural de los pacientes con EPOC se basan en los estudios de cohortes que incluyen como variable la función pulmonar. El estudio del British Medical Research Council (BMRC)<sup>21</sup> muestra la diferente evolución de la función pulmonar según el hábito tabáquico y la susceptibilidad a este. Los pacientes fumadores susceptibles, que suponen alrededor del 25% de los fumadores, presentan una pendiente más pronunciada en el descenso del FEV1 relacionado con la edad. Si estos pacientes dejan de fumar, no mejoran su capacidad ventilatoria, pero su curva de deterioro de la función pulmonar adopta la pendiente de los no fumadores, con lo que se ralentiza la evolución de la enfermedad.

Los pacientes que sufren una EPOC por lo general son fumadores de 20 cigarrillos al día durante 20 años o más. La EPOC es una enfermedad que evoluciona de forma lenta y progresiva. La enfermedad suele iniciarse entre los 40 y los 50 años y entre los síntomas hallamos<sup>22</sup>:

**Tos y expectoración:** Suelen ser los primeros síntomas y con frecuencia son más intensos por las mañanas. Habitualmente, la persona afectada no le da importancia a estos síntomas porque está acostumbrada a ellos y cree que son normales.

**Infecciones bronquiales:** Los pacientes con tos y expectoración habitual tienen mayor propensión a las infecciones bronquiales. Cuando existe infección, aumenta la tos y la expectoración, la cual se vuelve amarillo-verdosa. Raramente aparece fiebre. Durante los episodios de infección bronquial, puede expulsarse sangre mezclada con el esputo.

**Disnea:** A la larga se produce dificultad respiratoria (disnea) con sensación de falta de aire, la cual suele aparecer entre 10 y 20 años después del inicio de la tos y la expectoración. La disnea es progresiva, de forma que al comienzo aparece al realizar esfuerzos importantes, pero puede llegar a darse en reposo y ser totalmente incapacitante. En ocasiones la disnea se acompaña de ruidos de tipo sibilante al respirar; es lo que comúnmente se llaman “pitos”.

**Insuficiencia respiratoria:** Como consecuencia de la dificultad respiratoria, se puede llegar a producir una insuficiencia respiratoria, es decir, una insuficiente oxigenación de la sangre.

**Insuficiencia cardíaca:** En ocasiones el paciente desarrolla una insuficiencia cardíaca por fallo del ventrículo derecho debido al esfuerzo que éste debe realizar como consecuencia de los trastornos que origina la dificultad respiratoria, y la consiguiente falta de oxigenación de la sangre, sobre la circulación sanguínea. A este tipo de insuficiencia cardíaca se le denomina *cor pulmonale*.

**Dolor de cabeza, pérdida de apetito y de peso:** Pueden aparecer en los estados más avanzados de la enfermedad. El dolor de cabeza suele ser por las mañanas al levantarse.

**Aumento de la frecuencia respiratoria:** Los pacientes afectados de EPOC con frecuencia tienen un aumento de la frecuencia respiratoria en reposo, es decir, del número de respiraciones que se realizan por minuto. El aumento de la frecuencia respiratoria es proporcional a la gravedad de la enfermedad. Algunos pacientes que tienen dificultad respiratoria intensa espiran con los labios fruncidos.

**Agrandamiento torácico:** Dado que en la EPOC se produce un atrapamiento de aire dentro del pulmón, debido a la obstrucción al flujo aéreo, está aumentado el diámetro anteroposterior del tórax. Los pacientes con obstrucción intensa al flujo aéreo, se sientan inclinándose hacia delante y sujetando un objeto con los brazos, ya que esta postura les permite respirar mejor.

**Hernias inguinales:** Los pacientes con EPOC tienen con frecuencia hernias inguinales, debido al esfuerzo que realizan al respirar y a la toser.

## FENOTIPOS DE LA EPOC

El término fenotipo aplicado a la EPOC se define como «aquellos atributos de la enfermedad que solos o combinados describen las diferencias entre individuos con EPOC en relación a parámetros que tienen significado clínico<sup>27</sup>» (síntomas, agudizaciones, respuesta al tratamiento, velocidad de progresión de la enfermedad, o muerte). Por tanto, el fenotipo debería ser capaz de clasificar a los pacientes en subgrupos con valor pronóstico y que permitan determinar la terapia más adecuada para lograr mejores resultados clínicos.

Es posible distinguir diferentes patrones de expresión clínica de la EPOC, los llamados fenotipos. Los estudios disponibles sobre fenotipificación<sup>28</sup> de la EPOC han identificado diversos fenotipos clínicos. La guía GesEPOC propone cuatro fenotipos que determinan un tratamiento diferenciado:

1. No Agudizador
2. Mixto EPOC-Asma.
3. Agudizador con Enfisema.
4. Agudizador con Bronquitis crónica.

Las denominaciones de mixto, enfisema y bronquitis crónica son excluyentes y el diagnóstico se basa en las manifestaciones clínicas predominantes y el cumplimiento de los criterios diagnósticos. Cualquiera de estos tres tipos de pacientes puede ser un agudizador frecuente, de manera que estas características se combinan para formar los cuatro fenotipos clínicos, con tratamiento diferenciado.

### Fenotipo No agudizador

Se caracteriza por presentar como máximo un episodio de agudización al año. Es un paciente de menor riesgo de deterioro de su calidad de vida, de pérdida de función pulmonar o de mortalidad que el agudizador y presenta unas peculiaridades en su tratamiento. Los fármacos antiinflamatorios de que disponemos actualmente para el tratamiento de la EPOC (corticoides inhalados y roflumilast) están indicados, entre otros criterios, para pacientes con agudizaciones, por lo que no estarán recomendados en este tipo de pacientes, sean bronquíticos crónicos o enfisematosos.

### Fenotipo Agudizador

Se define como fenotipo agudizador<sup>29</sup> a todo paciente con EPOC que presente dos o más agudizaciones moderadas o graves al año. Estas exacerbaciones<sup>30</sup> deben estar separadas al menos 4 semanas desde la finalización del tratamiento de la agudización previa o 6 semanas desde el inicio de la misma en los casos que no han recibido tratamiento, para diferenciar el nuevo evento de un fracaso terapéutico previo.

La identificación del fenotipo agudizador se basa en la historia clínica<sup>31</sup> y se ha demostrado que el diagnóstico basado en la declaración del paciente sobre su historial de agudizaciones es fiable. El fenotipo agudizador subraya la importancia de preguntar por la historia de agudizaciones en la entrevista clínica e identifica a pacientes que pueden tener indicación de tratamiento antiinflamatorio añadido a los broncodilatadores. Es importante señalar que hay diferentes tipos de agudizaciones<sup>32</sup>, relacionados con su etiología, y que el tipo de agudización que presenta un paciente (bacteriana, viral o eosinofílica) suele mantenerse constante en episodios sucesivos.

### **Fenotipo mixto EPOC-asma**

El fenotipo mixto<sup>33</sup> en la EPOC se define por la presencia de una obstrucción no completamente reversible al flujo aéreo acompañada de síntomas o signos de una reversibilidad aumentada de la obstrucción. Dentro del espectro de la obstrucción crónica al flujo aéreo se encuentran individuos asmáticos fumadores que desarrollan obstrucción no completamente reversible al flujo aéreo y fumadores sin antecedentes conocidos de asma cuyo patrón inflamatorio bronquial tiene un predominio de eosinófilos y se manifiesta clínicamente por un aumento de la reversibilidad al flujo aéreo<sup>34</sup>. En otras normativas se los conoce como “pacientes con EPOC con componente asmático prominente” o como “asma que complica la EPOC”<sup>35</sup>.

Hay estudios epidemiológicos de incidencia de EPOC en los que se demuestra que los jóvenes asmáticos que desarrollan EPOC tienen una enfermedad de características diferentes de las que presentan los pacientes con EPOC sin antecedentes de asma. En el primer caso son más frecuentes la rinitis alérgica, la hiperreactividad bronquial inespecífica y la presencia de sibilantes, y son mayores las concentraciones plasmáticas de IgE, lo que indica que se trata de un síndrome mixto entre asma y EPOC<sup>36</sup>. En pacientes asmáticos, el principal factor de riesgo del desarrollo de una obstrucción al flujo aéreo no completamente reversible es el consumo de tabaco. Por ello, estas vías patogénicas confluirán al final en un fenotipo de paciente con obstrucción crónica al flujo aéreo y aumento de la reversibilidad, que es lo que define al fenotipo mixto.

Se ha observado un mayor riesgo de presentar agudizaciones frecuentes entre los pacientes con fenotipo mixto EPOC-asma. En estos casos la agudización suele tener un perfil eosinofílico, lo que indica que la respuesta al tratamiento es distinta<sup>37</sup>.

La prevalencia del fenotipo mixto es desconocida, pero existen diferentes estimaciones de su importancia en el contexto de la EPOC. Los resultados del estudio COPDGene estiman que un 13% de los pacientes con EPOC comparten un diagnóstico de asma. Se estimaron que aproximadamente un 23% de pacientes con EPOC entre 50 y 59 años podían tener un fenotipo mixto, cifra que aumentaba con la edad hasta el 52% de los casos de EPOC entre los 70 y los 79 años.

## **Fenotipo Agudizador con Enfisema**

El enfisema se define como la afección de los pulmones caracterizada por un aumento de tamaño de los espacios aéreos situados más allá del bronquiolo terminal y que se acompaña de cambios destructivos en sus paredes. Debido a que el concepto de enfisema es anatómico, el diagnóstico del fenotipo enfisema es un diagnóstico clínico, radiológico y funcional que expresa la probabilidad de que los síntomas y signos del paciente puedan adscribirse a un estado morfológico de enfisema.

El fenotipo enfisema incluye a los pacientes con EPOC con diagnóstico clínico/radiológico/funcional de enfisema, que presentan disnea e intolerancia al ejercicio como síntomas predominantes. Los pacientes con fenotipo enfisema presentan una tendencia a un índice de masa corporal (IMC) reducido. No debe confundirse el diagnóstico de fenotipo enfisema con la presencia de enfisema pulmonar. Los signos de enfisema pueden encontrarse en cualquiera de los fenotipos, e incluso en fumadores sin criterios de EPOC.

Este fenotipo de la EPOC se caracteriza por la presencia de datos funcionales de hiperinsuflación, por la existencia de enfisema en el estudio por TACAR, y/o por un test de difusión inferior al valor de referencia, medido mediante el cociente DLCO/VA ajustado para la hemoglobina<sup>38</sup>. La realización de estas pruebas en un segundo ámbito asistencial permitirá la clasificación de certeza como fenotipo enfisema.

El fenotipo enfisema suele tener menos agudizaciones que el fenotipo bronquitis crónica, pero es posible que pacientes con enfisema sean también agudizadores, en especial los que presentan formas más graves de la enfermedad. El enfisema grave también se asocia a un mal pronóstico al ser predictivo de un mayor descenso anual del FEV1<sup>39</sup>.

## **Fenotipo Agudizador con Bronquitis Crónica**

La bronquitis crónica se define como la presencia de tos productiva o expectoración durante más de 3 meses al año y durante más de 2 años consecutivos. El fenotipo bronquitis crónica identifica al paciente con EPOC, en el cual la bronquitis crónica es el síndrome predominante. La hipersecreción bronquial en la EPOC se ha asociado a una mayor inflamación en la vía aérea y a un mayor riesgo de infección respiratoria<sup>40</sup>, lo que puede explicar que los pacientes con bronquitis crónica tengan una mayor frecuencia de agudizaciones que los pacientes sin expectoración crónica. En un número significativo de pacientes con bronquitis crónica y agudizaciones repetidas se pueden detectar bronquiectasias mediante una exploración por tomografía computarizada de tórax de alta resolución (TACAR).

## DIAGNÓSTICO DE LA EPOC

La EPOC no es una enfermedad, sino un conjunto de enfermedades pulmonares crónicas que reducen el flujo de aire. La EPOC no es una simple tos del fumador, sino una enfermedad pulmonar potencialmente mortal que en muchos casos queda sin diagnosticar. Los síntomas más frecuentes son falta de aire, expectoración excesiva y tos crónica. A medida que la enfermedad empeora, las actividades cotidianas pueden verse muy dificultadas.

La EPOC es prevenible, pero incurable. El tratamiento puede ayudar a ralentizar su progresión, pero la enfermedad suele empeorar con el tiempo, y es por ello que generalmente se diagnostica en mayores de 40 años. Bronquitis crónica y enfisema son dos términos que han dejado de utilizarse y quedan englobados en el diagnóstico de EPOC<sup>23</sup>.

Según las estimaciones de la OMS, hay 64 millones de personas con EPOC, y en 2004 fallecieron 3 millones de pacientes por esta causa. Se prevé que las muertes por EPOC aumenten en los próximos 10 años, convirtiéndose en la tercera causa mundial de muerte, a no ser que se reduzcan sus factores de riesgo, y en particular el consumo de tabaco y la contaminación atmosférica.

La EPOC se caracteriza por la presencia de obstrucción crónica y poco reversible al flujo aéreo (disminución del volumen espiratorio forzado en el primer segundo [FEV1] y de la relación FEV1/capacidad vital forzada [FVC]) causada, principalmente, por una reacción inflamatoria frente al humo del tabaco. El consumo de tabaco produce cambios inflamatorios pulmonares en todos los fumadores, aunque sólo en una parte de ellos tiene lugar una respuesta anómala que condiciona el desarrollo de alteraciones anatómicas en la vía aérea y en el parénquima pulmonar

Existen numerosas *pruebas de función pulmonar*<sup>24</sup> que pueden utilizarse en pacientes con EPOC. Sin embargo, desde un punto de vista clínico no todas ellas proporcionan información relevante.

## Pruebas con relevancia clínica alta

– **Espirometría forzada:** Imprescindible para establecer el diagnóstico y en la valoración de la gravedad de la enfermedad. El parámetro que mejor refleja el grado de obstrucción es el FEV1. Se considera que existe obstrucción al flujo aéreo cuando el FEV1 es inferior al 80% del valor de referencia y la relación FEV1/FVC, inferior al 70%. En las fases iniciales de la enfermedad puede existir reducción leve del flujo aéreo con FEV1 dentro de los valores de referencia, reflejándose la obstrucción en la disminución de la relación FEV1/FVC. Por el contrario, en las fases avanzadas puede disminuir la FVC por atrapamiento aéreo, por lo que la relación FEV1/FVC no es un buen índice de gravedad ni resulta útil para el seguimiento. En los pacientes con enfermedad moderada o grave, se recomienda la repetición de la espirometría forzada con una periodicidad anual, a fin de evaluar el ritmo de pérdida de la función pulmonar. Este último aspecto tiene importancia para establecer el pronóstico de la enfermedad y plantear alternativas terapéuticas diferentes (farmacológicas y/o quirúrgicas).

– **Prueba broncodilatadora:** Imprescindible en la valoración inicial del paciente. Forma parte del diagnóstico de la enfermedad (irreversibilidad de la obstrucción al flujo aéreo). Una prueba broncodilatadora muy significativa, o en la que el FEV1 se normalice, cuestiona el diagnóstico de EPOC y sugiere asma bronquial.

– **Gasometría arterial:** Imprescindible en el diagnóstico y valoración inicial de la gravedad de la insuficiencia respiratoria que puede acompañar a la EPOC. No está indicada en todos los pacientes con EPOC, pero sí en aquellos con enfermedad moderada o grave y en la indicación de oxigenoterapia continua domiciliaria.

## Pruebas con relevancia clínica media

– **Capacidad de difusión pulmonar del monóxido de carbono (DLCO):** Es el parámetro funcional que mejor se correlaciona con la gravedad del enfisema pulmonar, aunque puede ser normal en casos de enfisema leve. Su medición está indicada en los pacientes con enfermedad moderada o grave, cuando clínicamente se sospecha enfisema y en la valoración preoperatoria de candidatos a resección pulmonar.

– **Volúmenes pulmonares estáticos:** Su medición permite:

- a) descartar un componente restrictivo en pacientes con disminución de la FVC,
- b) valorar el grado de hiperinsuflación y de atrapamiento aéreo. La medición resulta útil en la valoración de pacientes con enfermedad moderada o grave, y cuando se sospeche enfisema.

En casos de obstrucción al flujo aéreo muy severa, la medición de los volúmenes pulmonares estáticos mediante pletismografía tiene limitaciones. La medición de la capacidad inspiratoria es de fácil ejecución y tiene utilidad en la valoración y el seguimiento del grado de hiperinsuflación dinámica.

– **Pruebas de esfuerzo:** Existen múltiples modalidades de pruebas de esfuerzo. Oscilan desde métodos simples (test de marcha de los 6 o 12 min; test de lanzadera) hasta métodos más complejos (bicicleta ergométrica). En general, la información que proporcionan es útil en la valoración funcional de la EPOC y, en particular, en aspectos específicos como:

- a) la valoración preoperatoria del riesgo quirúrgico en la resección pulmonar;
- b) la evaluación del efecto de diversas modalidades terapéuticas, farmacológicas, físicas (rehabilitación, nutrición) o quirúrgicas
- c) en la valoración de la capacidad laboral.

– **Oximetría nocturna/polisomnografía:** Los pacientes con EPOC presentan frecuentes alteraciones respiratorias durante el sueño. Sin embargo, su estudio sólo está indicado cuando se sospeche clínicamente la coexistencia de síndrome de apneas del sueño. Esta sospecha se basará en la presencia de somnolencia diurna excesiva y roncopatía, obesidad, poliglobulia y/o signos de cor pulmonale en pacientes con obstrucción al flujo aéreo de moderada intensidad, o bien la instauración de cefaleas matutinas al iniciar oxigenoterapia domiciliaria continua. En el resto de las situaciones, el estudio específico de los episodios de saturación arterial durante el sueño no está indicado, dado que su presencia y gravedad pueden predecirse con fiabilidad a partir de la gasometría arterial diurna. Asimismo, dichos estudios no aportan información de valor pronóstico, ya que su tratamiento con oxigenoterapia administrada sólo durante la noche no parece mejorar la supervivencia.

– **Función muscular respiratoria:** Indicado si se sospecha clínicamente disfunción muscular respiratoria o la disnea es desproporcionadamente elevada en relación con el valor del FEV1.



## Gravedad de la EPOC

La clasificación de gravedad de la EPOC debe hacerse de forma multidimensional y se basa esencialmente en el índice BODE<sup>25</sup>

En atención primaria, puede utilizarse el índice BODEx como alternativa al BODE. Si la puntuación del BODEx es  $\geq 5$  puntos se precisará la realización de la prueba de ejercicio para precisar el nivel de gravedad.

Se establecen 5 niveles de gravedad según el pronóstico:

- I (leve)
- II (moderada)
- III (grave)
- IV (muy grave)
- V (final de vida)

La gravedad de la obstrucción se clasifica según los 4 grados de GOLD:

- leve (FEV1 > 80%)
- moderada (FEV1: 50-80%)
- grave (FEV1: 30-49%)
- muy grave (FEV1 < 30%)

Otros parámetros como la puntuación del CAT, la intensidad de los síntomas o el número y la gravedad de agudizaciones también deben valorarse en la toma de decisiones terapéuticas.

Índice BODE					Índice BODEx						
Marcadores		Puntuación			Marcadores		Puntuación				
		0	1	2	3			0	1	2	3
B	IMC	> 21	≤ 21			B	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	> 21	≤ 21		
O	FEV <sub>1</sub> (%)	≥ 65	50-64	36-49	≤ 35	O	FEV <sub>1</sub> (%)	≥ 65	50-64	36-49	≤ 35
D	Disnea (mMRC)	0-1	2	3	4	D	Disnea (mMRC)	0-1	2	3	4
E	6 MM (m)	≥ 350	250-349	150-249	≤ 149	Ex	Exacerbaciones graves	0	1-2	≥ 3	

IMC; Índice de masa corporal; mMRC; escala modificada de la MRC; 6 MM; distancia recorrida en la prueba de los 6 minutos marcha.  
Propuesto por Celli et al<sup>46</sup>.

IMC; Índice de masa corporal; mMRC; escala modificada de la MRC; Ex; exacerbaciones graves (se incluyen únicamente visitas a urgencias hospitalarias o ingresos).  
Propuesto por Soler-Cataluña et al<sup>150</sup>.

El estudio COCOMICS (COllaborative COhorts to assess Multicomponent Indices of COPD in Spain) agrupa los datos individuales de 11 cohortes españolas con seguimiento longitudinal para mortalidad. En total se incorporaron al estudio 3.633 pacientes, totalizando un seguimiento de 15.878 personas-año. Gracias al elevado número de pacientes y al largo

seguimiento COCOMICS pudo comparar la fiabilidad pronóstica de los índices existentes (BODE, BODEx, ADO y DOSE, entre otros) respecto a mortalidad, tanto a corto (6 meses) como a medio y largo plazo (10 años). La principal conclusión del estudio fue que ninguno de los índices es capaz de evaluar de forma fiable la mortalidad a corto término, mientras que a medio y largo plazo el ADO fue superior al resto de índices, aunque tras ajustar por edad, los que conservaban mejor fiabilidad en su clasificación fueron el BODE y el BODEx, que son los índices recomendados por GesEPOC<sup>26</sup>.

## TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO<sup>46</sup>

### Broncodilatadores

La mayor parte de los pacientes con EPOC mejora con broncodilatadores, aunque dicha mejoría no siempre se correlaciona con cambios espirométricos significativos. Puede haber respuestas clínicamente relevantes en pacientes con prueba broncodilatadora negativa. Por este motivo es necesario valorar el alivio sintomático que el fármaco produce en el paciente, no sólo el grado de reversibilidad de la obstrucción. Esta valoración deberá hacerse de forma individualizada con una prueba terapéutica en la que se analicen los cambios en el FEV1, en los síntomas y en la tolerancia al esfuerzo. La base del tratamiento farmacológico de la EPOC son los broncodilatadores de larga duración<sup>47</sup>

El fármaco broncodilatador de primera línea deberá ser un anticolinérgico o un agonista  $\beta_2$ , administrado por vía inhalatoria. Estos fármacos, aunque constituyen el tratamiento más importante de la EPOC, no modifican la historia natural de la enfermedad.

- **Anticolinérgicos:** El único anticolinérgico por vía inhalatoria comercializado en España es el bromuro de ipratropio. La dosis recomendada habitualmente es de 0,04 mg (dos inhalaciones de aerosol o una cápsula de polvo micronizado) cada 6 a 8 h. Esta dosis puede incrementarse si es preciso hasta 0,12 mg cada 6 h, sin ningún efecto secundario relevante.

- **Agonistas  $\beta_2$ :** Por su rapidez de acción (15-20 min), los agonistas  $\beta_2$  de acción corta administrados por vía inhalatoria constituyen el tratamiento de elección en situaciones agudas, por lo que se recomienda su empleo a demanda en pacientes con EPOC estable cuando, de forma circunstancial, exista deterioro sintomático. Esta pauta tiene el riesgo potencial de favorecer el

abuso por parte del paciente, por lo que es conveniente establecer un límite en el caso de que se requiera un número elevado de inhalaciones. Se recomienda el empleo de fármacos con mayor selectividad  $\beta_2$  (salbutamol y terbutalina) por vía inhalatoria. En pacientes que requieren el uso regular de broncodilatadores, el empleo de preparados que asocian bromuro de ipratropio y salbutamol tiene mayor efecto que el de ambos de forma aislada.

En la actualidad también se dispone de agonistas  $\beta_2$  de acción prolongada (salmeterol y formoterol), cuyo efecto tiene una duración de unas 12 h. En pacientes con EPOC la administración de salmeterol mejora la disnea y la calidad de vida, aunque no parece incrementar la intolerancia al esfuerzo ni reducir el número de exacerbaciones. La vida media prolongada de los agonistas  $\beta_2$  de acción prolongada puede mejorar el cumplimiento por parte del paciente, por lo que se considera indicado su empleo en pacientes con síntomas persistentes, ya sea en monoterapia o asociados a bromuro de ipratropio.

- **Metilxantinas:** El empleo de metilxantinas (teofilina y aminofilina) en el tratamiento de la EPOC es controvertido. Los principales argumentos en contra de su uso se basan en que son broncodilatadores débiles y que el riesgo de efectos secundarios es elevado. Las metilxantinas poseen efectos colaterales (mejoría de la disnea y de la tolerancia al esfuerzo, probable acción antiinflamatoria) que pueden dar lugar a respuestas clínicas favorables, aunque actualmente no se conoce la importancia real de estos efectos en el control clínico del paciente. Por su toxicidad y menor eficacia que los agonistas  $\beta_2$  de acción prolongada, las metilxantinas deben incorporarse al tratamiento del paciente con EPOC sintomático como fármacos de segunda línea, tras los anticolinérgicos y los agonistas  $\beta_2$  inhalados, siempre que con su introducción sea posible apreciar una mejoría clínica significativa sin la aparición de efectos secundarios destacables. Se recomienda emplear dosis que proporcionen una concentración sanguínea entre 5 y 15  $\mu\text{g/ml}$ . La dosis deberá ajustarse en función de la respuesta y de las concentraciones pico en sangre, cuya monitorización deberá hacerse al menos una vez cada 6 a 12 meses, siempre que se cambie el tipo de preparado o cuando existan factores que puedan afectar a su metabolismo.

Durante los últimos años, han aparecido nuevos fármacos broncodilatadores con moléculas más potentes, de mayor duración y con un mejor perfil de seguridad. El conocimiento de los mecanismos de acción de ambas familias de broncodilatadores, agonistas de los receptores adrenérgicos- $\beta_2$  de larga duración (LABA) y fármacos inhibidores de los receptores muscarínicos de acción prolongada (LAMA), nos aporta información que nos ayuda a entender la interacción entre ambos, con un notable papel entre los receptores M2 y  $\beta_2$ <sup>48</sup>. El entendimiento de esta interacción de receptores es crucial para plantear la mejor forma de administración de estos fármacos de manera que consigan los mejores beneficios clínicos para los pacientes.

## Glucocorticoides

En la EPOC existen alteraciones histológicas de carácter inflamatorio, lo que sugiere la utilidad potencial del empleo de glucocorticoides. Actualmente, se dispone de datos de grandes series controladas en las que se ha evaluado la eficacia clínica de glucocorticoides inhalados en la EPOC. Los resultados de estos estudios indican que los glucocorticoides inhalados pueden tener cierta utilidad en el tratamiento del paciente con EPOC grave, dado que disminuyen el número de exacerbaciones y mejoran los síntomas, aunque son poco eficaces en la prevención del deterioro funcional. La respuesta a los glucocorticoides inhalados no es uniforme, y no existe ningún criterio absoluto que permita distinguir a aquellos pacientes que presentarán una respuesta favorable. Según la información disponible se recomienda el empleo de glucocorticoides inhalados en:

1. Pacientes con respuesta favorable a una prueba terapéutica con glucocorticoides orales o inhalados.
2. Pacientes con prueba broncodilatadora significativa.
3. Pacientes con EPOC grave que presenten exacerbaciones frecuentes en las que se requiera tratamiento con glucocorticoides orales o antibióticos.

Las dosis de glucocorticoides inhalados recomendables no están bien establecidas en la EPOC. En los estudios a largo plazo en los que se han demostrado efectos beneficiosos se ha utilizado budesonida, a dosis de 400 µg/12 h, o fluticasona, a dosis de 500 µg/12 h.

Aunque se ha descrito una mejoría en el deterioro del FEV1 con el uso de glucocorticoides sistémicos, la elevada incidencia de efectos secundarios y la ausencia de estudios controlados no hacen aconsejable su uso prolongado en el paciente con enfermedad estable.

## Tratamiento sustitutivo con alfa-1-antitripsina

Estudios no controlados han puesto de manifiesto que el uso de alfa-1-antitripsina purificada puede ser de interés en pacientes con fenotipo homocigoto PiZZ que cursan con enfisema pulmonar y títulos de alfa-1-antitripsina séricos bajos. Existen registros nacionales e internacionales dirigidos a evaluar la eficacia clínica del tratamiento sustitutivo con alfa-1-antitripsina. Del análisis de algunos de ellos se desprende que el tratamiento sustitutivo posee un efecto beneficioso leve.

## Tratamiento EPOC estable

### Medidas generales

- Abandono del consumo de tabaco a través de inclusión en programas de deshabituación.
- Vacuna antigripal anual
- Realizar ejercicio físico de forma habitual

### EPOC leve o moderada

Pacientes poco sintomáticos: Agonistas  $\beta_2$  de acción corta a demanda

Pacientes sintomáticos:

1. Anticolinérgico o Agonistas  $\beta_2$  de acción prolongada inhalado
2. Asociación de Anticolinérgico y Agonistas  $\beta_2$
3. Añadir Teofilina
4. Considerar Glucocorticoides inhalados

### EPOC grave

1. Glucocorticoides inhalados
2. Ensayo Terapéutico con glucocorticoides orales
3. Inclusión en el programa de rehabilitación
4. Oxigenoterapia
5. Evaluar severidad del Enfisema pulmonar. Considerar cirugía de reducción
6. Considerar trasplante pulmonar en pacientes menores de 65 años

## Papel de la Vitamina D en la EPOC

Estudios recientes han mostrado que, comparados con fumadores sin EPOC, los pacientes con EPOC avanzada presentan frecuentemente déficit de vitamina D<sup>49</sup>, con prevalencias entre el 33 y el 77%, resultando mayores en fases avanzadas de la enfermedad. Entre los factores que explicarían este hecho cabe destacar la alteración de la síntesis cutánea de vitamina D debida a la edad y a los efectos tóxicos del tabaco, la escasa exposición a la luz solar, el aumento del catabolismo de la vitamina D por los glucocorticoides, su secuestro en los adipocitos, una reducida absorción intestinal y la deficiente activación hepática y renal de los precursores de la vitamina D.

La disparidad de resultados sobre la relación entre niveles séricos de 25-OH D y función respiratoria en pacientes con EPOC ha planteado la hipótesis de que existan subgrupos de pacientes con EPOC con distinta predisposición genética para desarrollar déficit de vitamina D. De este modo, se ha descrito que la asociación entre niveles séricos de vitamina D y la gravedad

de la EPOC es especialmente significativa en los individuos portadores de determinadas variantes del gen de la proteína transportadora de vitamina D, que a su vez se asocia de forma independiente con un aumento del riesgo de padecer EPOC. Por otra parte, se ha comunicado que otros polimorfismos del gen de la proteína transportadora de vitamina D protegerían del riesgo de desarrollar EPOC, o de presentar exacerbaciones de esta enfermedad<sup>50</sup>.

Un análisis post hoc mostró que entre los pacientes con déficit grave de vitamina D (25-OH D < 10 ng/ml) la tasa anual de exacerbación de la EPOC se redujo en un 43%, y que en este subgrupo de pacientes el tratamiento con vitamina D se asoció con un aumento de la capacidad fagocítica de los monocitos.

Actualmente se está realizando un estudio (VidiCo, NCT00977873) que analiza el efecto de la administración de vitamina D sobre el riesgo de desarrollar exacerbaciones en pacientes con EPOC menos grave. Además, el subestudio Lung VITAL investigará el efecto de administrar 2.000 UI diarias de vitamina D sobre el riesgo de presentar exacerbaciones en pacientes con EPOC.

## Tratamiento del tabaquismo en fumadores con EPOC

Dados los datos inequívocos que aseguran la estrecha relación entre el tabaco y el riesgo aumentado de sufrir EPOC, los pacientes deben ser informados que el consumo de tabaco es la causa directa de su enfermedad. Igualmente deben ser alertados de los siguientes aspectos: que el abandono del consumo de tabaco es la única medida terapéutica que se ha mostrado eficaz para mejorar su enfermedad; que la utilización de tratamientos farmacológicos para su enfermedad será de muy baja eficacia si continúa fumando y el abandono del consumo de tabaco se seguirá de una mejoría en la evolución de su enfermedad y de la respuesta al tratamiento de la EPOC<sup>51</sup>.

En los fumadores que muestren disposición a realizar un intento de abandono del consumo de tabaco, la intervención irá dedicada a la elección del día de abandono, la identificación de situaciones de alto riesgo, el desarrollo de conductas alternativas, la explicación de los síntomas del síndrome de abstinencia y de su evolución, así como la entrega de folletos con información sanitaria sobre el tabaquismo y la EPOC y folletos de autoayuda para dejar de fumar. En pacientes que desean realizar un intento de abandono los tratamientos farmacológicos recomendados son: terapia sustitutiva con nicotina (TSN), bupropión y vareniclina.

En los fumadores que no muestren voluntad por abandonar sus hábitos tabáquicos se les debe hacer ver la necesidad de dejar de fumar en cada una de las visitas que el sujeto realice a su médico o enfermera, ofreciéndoles todo tipo de ayuda pertinente. Hasta un 30-70% de los pacientes con EPOC continúa fumando, a pesar de estar diagnosticados de este proceso y de

haber sido advertidos. La utilización de fármacos como la TSN y la vareniclina se han mostrado, en algunos estudios, eficaces y seguros para ayudar a dejar de fumar a pacientes que se mostraban dispuestos a reducir su consumo.

## Tratamiento no farmacológico. Rehabilitación respiratoria

El entrenamiento de la musculatura periférica continúa siendo el principal componente de la rehabilitación, la inclusión de un entrenamiento muscular respiratorio específico y la intervención nutricional se han incorporado en los programas de rehabilitación respiratoria.

El entrenamiento muscular inspiratorio mejora la fuerza y resistencia muscular, la capacidad de ejercicio, la disnea y la calidad de vida, y que se debe aplicar en pacientes con EPOC y debilidad muscular inspiratoria<sup>52</sup>.

La desnutrición proteicoenergética se relaciona con la pérdida de masa muscular y, consecuentemente, con la percepción de disnea, intolerancia al ejercicio y afectación en la calidad de vida. Un ensayo clínico reciente ha demostrado que la suplementación dietética con creatina y coenzima Q10 no solo mejora la disnea, capacidad de ejercicio y calidad de vida, sino también el desempeño de las actividades básicas y reduce el número de exacerbaciones<sup>53</sup>.

La adherencia a los programas de rehabilitación sigue siendo un tema de interés que requiere más investigación.

### Principales componentes de los programas de rehabilitación respiratoria

#### 1. Entrenamiento físico

Extremidades inferiores/superiores

Músculos respiratorios

#### 2. Educación e intervención psicosocial/conductual

Educación en el autocuidado

Psicoterapia

#### 3. Fisioterapia respiratoria

Técnicas de permeabilización de la vía aérea (en pacientes hipersecretorios)

Ejercicios respiratorios

#### 4. Terapia ocupacional

#### 5. Intervención nutricional

#### 6. Terapias coadyuvantes

## ¿ESTAN A SALVO LOS NO FUMADORES?

Una proporción de casos de EPOC ocurre en personas que no han fumado nunca. Entre estas personas no fumadoras, el tabaquismo pasivo es un factor de riesgo que se ha implicado en la patogenia de la EPOC. El tabaquismo pasivo, también llamado humo ambiental de tabaco, es la inhalación involuntaria del humo de otra persona que fuma tabaco. Aunque se produzcan obviamente riesgos de salud menores a los del tabaquismo activo, éstos no sólo son evitables, sino involuntarios.

Diversos estudios observacionales<sup>41</sup> han demostrado que el tabaquismo pasivo se asocia a un mayor riesgo de EPOC. El estudio más definitivo que relaciona tabaquismo pasivo con EPOC se ha realizado en Guanzhou<sup>42</sup> (China). Se trata de un estudio en más de 6.000 participantes no fumadores, la mayoría (un 89,6%) eran mujeres y la media de edad fue de 61 años. Más de la mitad de los participantes afirmó ser fumador pasivo, y la duración del tabaquismo pasivo resultó directamente relacionada con el riesgo de EPOC.

En España<sup>43</sup> se ha evaluado la repercusión de la exposición pasiva al tabaco sobre la función pulmonar de niños y adolescentes, concluyendo que los parámetros espirométricos fueron significativamente inferiores entre los niños con algún progenitor fumador, siendo mayor el efecto negativo del tabaquismo pasivo sobre los parámetros relacionados con la vía aérea distal.

Según datos de la ENS<sup>44</sup> de 2006, la exposición infantil al humo de tabaco en el domicilio se estima que es del 24,1% en niños y del 21,8% en niñas de 0 a 4 años, del 32,4 y el 32,7%, respectivamente, en niños y niñas de 5 a 9 años, y del 39,6 y el 42,3% en niños y niñas de 10 a 14 años.

Tampoco están fuera de peligro muchos de los trabajadores implicados en la industria y fabricación de materiales. Diversos estudios de cohortes de trabajadores han identificado que la exposición ocupacional a diversos polvos, gases y humos tóxicos se asocia a un mayor riesgo<sup>45</sup> de EPOC, incluso después de tener en cuenta los factores de confusión como el tabaco. Los individuos con EPOC que están expuestos en su lugar de trabajo a polvos minerales o de todo tipo, gases o humos presentan una mayor gravedad de su EPOC que los que no presentan una exposición profesional significativa. Estos hallazgos justifican la investigación de la exposición profesional en todos los pacientes y la adopción de medidas preventivas en el lugar de trabajo siempre que sea posible.



## EJERCICIO FÍSICO CONTRA LA EPOC

La importancia de la actividad física para la salud está bien reconocida y se ha demostrado su efecto beneficioso tanto en la prevención primaria como secundaria de diversas enfermedades crónicas.

En la EPOC, una mayor actividad física regular se asocia a mejor calidad de vida y menor morbimortalidad y es un indicador predictivo para cualquier causa de mortalidad en este tipo de pacientes<sup>54</sup>. Además, diversos estudios realizados en el contexto de programas de rehabilitación respiratoria han demostrado que los pacientes que son más activos físicamente, muestran un enlentecimiento en la pérdida de función pulmonar y una disminución del número de exacerbaciones de la enfermedad<sup>55</sup>. Pese a estas evidencias, los pacientes con EPOC muestran una clara tendencia al sedentarismo.

Los pacientes EPOC estables que se atienden en las consultas de neumología de los hospitales, y que no han sido incorporados a ningún programa de rehabilitación respiratoria, presentan un bajo nivel de actividad física, resaltando que un tercio de ellos son inactivos, casi un 40% realizan ejercicio moderado y sólo un 30% de ellos desarrollan un gasto energético acorde con las recomendaciones realizadas<sup>56</sup> para obtener un efecto beneficioso para la salud y una disminución del riesgo de morbimortalidad. Los pacientes EPOC más inactivos tienen mayor obstrucción bronquial refieren más disnea, caminan menos y tienen peor calidad de vida.

Aunque existe evidencia del efecto beneficioso de la actividad física en todos los estadios de la EPOC y así ha quedado reflejado como recomendación en las principales guías clínicas de práctica clínica, existe poca información sobre la actividad física que desarrolla este tipo de pacientes. Muy probablemente, las razones por las cuales la actividad física mejora la calidad de vida en los pacientes con EPOC, se basen en los mismos mecanismos multifactoriales a los que se atribuye el beneficio de la actividad física en la población general (mejoría de la función cardíaca, mejoría la función muscular periférica y aumento el consumo máximo de oxígeno).

## ALTERNATIVA AL TABACO: CIGARRILLO ELECTRÓNICO

En los últimos años, el cigarrillo electrónico o e-cigarette, ha surgido con fuerza como alternativa en las terapias de sustitución de nicotina en aquellos habituales al “placer” del tabaco. Después de unos primeros años de ascenso vertiginoso en ventas como remedio para la deshabitación tabáquica, han aparecido dudas sobre su inocuidad y validez, tal vez de forma interesada por el poder político y económico que atesoran las grandes tabacaleras. Pero, qué hay

de cierto alrededor de los rumores que sitúan al cigarrillo electrónico en el mismo nivel de nocividad que el tabaco convencional.

Según un reciente estudio el 6.5% de la población de adultos en Barcelona<sup>57</sup> (España) son consumidores de cigarrillos electrónicos, y 6 de cada 10 de ellos han utilizado dispositivos de liberación de nicotina. De acuerdo con la evidencia de otros países, esta cifra podría duplicarse en los próximos años entre la población, incidiendo principalmente en adolescentes y estudiantes.

En la actualidad, hay un intenso debate sobre la utilidad de los cigarrillos electrónicos como nueva estrategia para dejar de fumar o reducir el consumo de tabaco y sus potenciales efectos perjudiciales para la salud. El único ensayo clínico publicado hasta la fecha mostró que el 7,3% de los pacientes que usaron e-cigarrillos con nicotina para dejar de fumar todavía seguían sin hacerlo a los 6 meses, en comparación con el 5,8% que utilizaron parches de nicotina y al 4,1% que utilizó cigarrillos electrónicos sin nicotina.<sup>58</sup>

Del último informe del Departamento de Salud Ambiental y Ocupacional de Estados Unidos<sup>59</sup>, se extrae que no hay grave preocupación por los contaminantes como pueden ser los compuestos orgánicos volátiles (formaldehído, acroleína, etc.) producidos en el líquido o producidos por el calentamiento. Mientras estos contaminantes han estado presentes, se han detectado en niveles problemáticos sólo en unos pocos estudios que aparentemente se basaban en niveles poco realistas de temperatura en el calentamiento del cigarrillo. Además, las nitrosaminas específicas del tabaco (TSNA) están presentes en cantidades traza y no representan más (probablemente mucho menos) amenaza para la salud que TSNA de productos de tabaco sin humo modernos, que no causan ningún riesgo medible para el cáncer.

## CONCLUSIÓN

La EPOC ha sido una enfermedad infradiagnosticada, en parte, debido a su definición imprecisa y variable en los últimos años. En la actualidad, esta enfermedad continúa siendo una desconocida para la sociedad, a pesar de que se trata de una de las principales causas de mortalidad. La prevención primaria de la EPOC deberá orientarse hacia el tratamiento del tabaquismo, al ser el abandono del mismo la forma más efectiva para reducir el desarrollo de la enfermedad y frenar su progresión. No todos los fumadores evolucionan hasta presentar las alteraciones características de la EPOC, originadas por una reacción inflamatoria frente al humo del tabaco. Esto indica que debe haber factores genéticos ligados a la enfermedad que todavía son desconocidos y que deberán ser investigados en el futuro.

La EPOC es un problema que nos involucra a todos, puesto que los no fumadores tampoco están a salvo del humo ambiental. Por ello, la prevención y la correcta difusión de información acerca de la enfermedad son esenciales. Actualmente, el tratamiento farmacológico con fármacos LABA y LAMA ha mejorado la calidad de vida del paciente. Además, se disponen de nuevas terapias de rehabilitación respiratoria y dispositivos electrónicos en terapias de sustitución que deben ayudar a minimizar el desarrollo de la enfermedad en los próximos años. La investigación sigue siendo el mejor camino para conocer y combatir esta enfermedad.

## BIBLIOGRAFÍA

---

1. Álvarez Sala JL, Cimas E, Masa JF, Miratvilles M, Molina J, Naberan K, Simonet P, Viejo JL. Recomendaciones para la atención al paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol* 2001; 37: 269-278.
2. Miravittles M, Soriano JB, Garcia-Rio R, Muñoz L, Duran-Tauleria E, Sanchez G, et al. Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax*. 2009;64:863–8.
3. Sobradillo-Peña V, Miravittles M, Gabriel R, Jiménez-Ruiz CA, Villasante C, Masa JF, et al. Geographical variations in prevalence and underdiagnosis of COPD. Results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest*. 2000;118:981–9.
4. Instituto Nacional de Estadística. INE. Notas de Prensa. Defunciones según la causa de muerte en el año 2012. Disponible en: <http://www.ine.es/>
5. Miravittles M, Soriano JB, Garcia-Rio R, Muñoz L, Duran-Tauleria E, Sanchez G, et al. Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax*. 2009;64:863–8.
6. Estrategia en EPOC del Sistema Nacional de Salud. Madrid. 2009. Ministerio de Sanidad
7. GesPOC. Tratamiento de la EPOC. Actualización de 2014. *Arch.Brpnconeumol*. 2014;50(Supl 1):1-16
8. Miravittles M, de la Roza C, Morera J, Montemayor T, Gobartt E, Martín A, et al. Chronic respiratory symptoms, spirometry and knowledge of COPD among general population. *Respir Med*. 2006;100:1973–80.
9. Who.int [Internet]. España: Who; 2014 [actualizado 20 dic 2014; Disponible en: [http://www.who.int/tobacco/health\\_priority/es/](http://www.who.int/tobacco/health_priority/es/)
10. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med*. 2005;142:233–9.
11. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la Causa de Muerte. Año 2012. Disponible en: <http://www.ine.es/>.
12. MacNee W, Viegi G, Kamel N. New opportunities for respiratory research in Europe: FP7. *EurRespir J*. 2007;29:223–5.
13. Izquierdo JL. The burden of COPD in Spain: results from the Confronting COPD survey. *RespirMed*. 2003;97 Suppl C:S61–9.
14. Montemayor T. Opinión pública y patología respiratoria y cirugía torácica. Comité de asuntos profesionales de SEPAR. Encuesta DEMOSCOPIA. 1999.
15. Peinado VI, Barberà JA, Abate P, Ramírez J, Roca J, Santos S et al. Inflammatory reaction in pulmonary muscular arteries of patients with mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1605-1611.
16. Hill AT, Bayley D, Stockley RA. The interrelationship of sputum inflammatory markers in patients with chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 893-898.
17. Kim WD, Eidelman DH, Izquierdo JL, Ghezzi H, Saetta MP, Cosio MG. Centrilobular and panlobular emphysema in smokers. Two distinct morphologic and functional entities. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1385-1390.
18. 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* 1998; 274: L908-L913
19. Miravittles M, Herr C, Ferrarotti I, Jordi R, Rodríguez-Frias F, Luisetti M, et al. Laboratory testing of individuals with severe AAT deficiency in three European centres. *Eur Respir J*. 2010;35:960-8
20. Mannino DM, Buist AS. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *Lancet*. 2007;370:765-73
21. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J*. 1977;1:1645-48.

---

22. Mercè Piera. Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC). Revisado 19 de Noviembre 2014. disponible en [www.medicina21.com](http://www.medicina21.com)

27. Han MK, Agustí A, Calverley PM, Celli BR, Criner G, Curtis JL, et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes. The future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182:598–604.

28. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, Gillespie S, Burney P, Mannino DM, et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD study): a populationbased prevalence study. *Lancet.* 2007;370:741-50

29. Hurst JR, Vestbo J, Anzeto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2010;363:1128-38.

30. Soler Cataluña JJ, Martínez García MA, Catalán Serra P. The frequent exacerbator. A new phenotype in COPD? *Hot Topics Respir Med.* 2011; 6: 7-12.

31. Quint JK, Donaldson GC, Hurst JR, Goldring JJP, Seemungal TR, Wedzicha JA. Predictive accuracy of patient-reported exacerbation frequency in COPD. *Eur Respir J.* 2011;37:501-7.

32. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, Mistry V, Reid C, Haldar P, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Identification of biologic clusters and their biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184:662-71.

33. Gibson PG, Simpson JL. The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it? *Thorax.* 2009;64:728-35.

34. Contoli M, Baraldo S, Marku B, Casolari P, Marwick JA, Turato G, et al. Fixed airflow obstruction due to asthma or chronic obstructive pulmonary disease: a 5-year follow-up. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125:830-7.

35. Nagai A, Aizawa H, Aoshiba K, Asano K, Hirata K, Ichinose M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of COPD. 3rd ed. The Japanese Respiratory Society. Tokyo (Japan) Medical Review Co. Ltd.; 2009.

36. Miravittles M. The overlap síndrome between asthma and COPD: implications for management. *Hot Topics Respir Med.* 2011;16:15-20.

37. Hardin M, Silverman EK, Barr RG, Hansel NH, Schroeder JD, Make BJ. The clinical features of the overlap between COPD and asthma. *Respir Res.* 2011;12:127.

38. Grydeland TB, Thorsen E, Dirksen A, Jensen R, Coxson HO, Pillai SG, et al. Quantitative CT measures of emphysema and airway wall thickness are related to D(L)CO. *Respir Med.* 2011;105:343-51

39. Han MK, Kazerooni EA, Lynch DA, Liu LX, Murray S, Curtis JL, et al. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in the COPDGene study: associated radiologic phenotypes. *Radiology.* 2011;261:274-82.

40. Montes de Oca M, Halbert RJ, López MV, Pérez-Padilla R, Tálamo C, Moreno D, et al. Chronic bronchitis phenotype in subjects with and without COPD: the PLATINO study. *Eur Respir J.* 2012 (on line).

23. Who.int [Internet]. España: Who; 2014 [actualizado 20 dic 2014; Disponible en: <http://www.who.int/features>

24. Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) – Spanish Guideline for COPD (GesEPOC). *Arch Bronconeumol.* 2012;48(Supl 1):2-58

25. Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) - Guía Española de la EPOC (GesEPOC). *Arch Bronconeumol.* 2012;48(Supl 1):2-58

26. Marin JM, Alfageme I, Almagro P, Casanova C, Esteban C, Soler-Cataluña JJ, et al. Multicomponent indices to predict survival in COPD: The COllaborative COhorts to assess multicomponent indices of COPD in Spain-COCOMICS study. *Eur Respir J.* 2013;42:323-32.

- 
46. Barberà JA, Peces-barba, Agustí, Izquierdo L, monsó E, et al.– guía clínica para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica
47. Marc Miravittles, Juan José Soler-Cataluña, Myriam Called, Jesús Molina, Pere Almagro, et. Spanish Guideline for COPD (GesEPOC). Update 2014. Arch Bronconeumol. 2014;50(Supl 1):1-16
48. López-Campos J.L. M2-β2 Interaction: A Basis for Combined Bronchodilator Treatment. 2013. 49(7):279–281
49. Persson LJP, Aanerud M, Hiemstra PS, Hardie JA, Bakke PS, Eagan TM. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with low levels of vitamin D. PLoSOne. 2012;7:e38934
50. Ishii T, Motegi T, Kamio K, Gemma A, Kida K. Genetic variations in vitamin D binding protein are associated with exacerbations and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2012;185:A1001.
51. Marc Miravittles, Juan José Soler-Cataluña, Myriam Called, Jesús Molina, Pere Almagro, et. Spanish Guideline for COPD (GesEPOC). Update 2014. Arch Bronconeumol. 2014;50(Supl 1):1-16
52. Güell MR, Cejudo P, Rodríguez-Trigo G, Gáldiz JB, Casolive V, Regueiro M, et al. Estándares de calidad asistencial en rehabilitación respiratoria en pacientes con enfermedad pulmonar crónica. Arch Bronconeumol. 2012;48:396-404.
53. Marinari S, Manigrasso MR, Benedetto F. Effects of nutraceutical diet integration, with coenzyme Q10 (Q-Termulticomponent) and creatine, on dyspnea, exercise tolerance, and quality of life in COPD patients with chronic respiratory failure. Multidiscip Respir Med. 2013;8:40.
41. Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in nonsmokers. Lancet. 2009;374:733-43.
42. Yin P, Jiang CO, Cheng KK, Lam TH, Lam KH, Miller MR, et al. Passive smoking exposure and risk of COPD among adults in China: the Guangzhou Biobank Cohort Study. Lancet. 2007;370:751-7.
43. González Barcala FJ, Takkouche B, Valdés L, Temes E, Leis R, Cabanas R, et al. Tabaquismo parental y función pulmonar en niños y adolescentes. Arch Bronconeumol. 2007;43:81-5.
44. Encuesta de salud de España. 2006. Disponible en: [http:// www.msc.es](http://www.msc.es)
45. Rodríguez E, Ferrer J, Martí S, Zock JP, Plana E, Morell F. Impact of occupational exposure on severity of COPD. Chest. 2008;134:1237-43
54. Waschki B, Kirsten A, Holz O, Müller K, Torsten M, Waltz H, et al. Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a prospective cohort study. Chest. 2011;DOI 10.1378/chest. 10-2521. Disponible en: [http:// chestjournal.chestjournal.chestpubs.org](http://chestjournal.chestjournal.chestpubs.org).
55. García-Aymerich J, Lange P, Benet M, Schnorh M, Antó JM. Regular physical activity modifies smoking-related lung function decline and reduces risk of chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 2007;175:458–63.
56. Marín Royoa M, Pellicer Císcarb C, González Villaescusac C, Bueso Fabraa MJ, Aguar Benitoa C, et. Actividad física y su relación con el estado de salud en pacientes EPOC estables
57. Martínez-Sánchez JM, Ballbè, Marcela M, Fu M, Martín-Sánchez JC, Saltó E. et al. August 26, 2014. Electronic cigarette use among adult population: a cross-sectional study in Barcelona, Spain (2013–2014)
58. Bullen C, Howe C, Laugesen M, et al. Electronic cigarettes for smoking cessation: a randomised controlled trial. Lancet 2013;382:1629–37.
59. Igor Burstyn. August 2013. Philadelphia. Peering through the mist: What does the chemistry of contaminants in electronic cigarettes tell us about health risks?. Technical Report for Department of Environmental and Occupational Health