

## • Diagnóstico del Tep en situaciones especiales

En caso de alergia leve al contraste yodado se aconseja administrar corticoides antes de la angioTC. Si la alergia es potencialmente grave, se recomienda recurrir a la gammagrafía pulmonar y/o a la ultrasonografía de extremidades inferiores para la confirmación del diagnóstico. El TC con gadolinio también sería una opción válida.

En los pacientes con insuficiencia renal la aproximación al diagnóstico se realizaría de forma similar a los pacientes con alergia grave al yodo.

En la sospecha de TEP durante el embarazo se aconseja la evaluación clínica y la determinación del dímero-D. Si resulta positiva se debe practicar ultrasonografía de extremidades inferiores. Si ésta es positiva se acepta el diagnóstico de TEP y si es negativa y puede optar por la gammagrafía pulmonar o la angioTC, ya que algunos investigadores han publicado que la radiación para el feto de ambas técnicas es similar<sup>5</sup>.

## Predicción del riesgo de mortalidad

Recientemente, Aujesky y cols.<sup>5</sup> han elaborado una escala de predicción de mortalidad por TEP a los 30 días. Esta escala identifica bien a los pacientes con bajo riesgo de mortalidad, y también el riesgo de recurrencias de la enfermedad y el de complicaciones hemorrágicas<sup>22</sup>. Esta regla se denomina PESI (Pulmonary Embolism Severity Index, en analogía con el PSI de las neumonías) y es de utilidad práctica para el manejo de los pacientes diagnosticados de TEP, por lo que sería deseable su generalización.

## Conclusiones

El TEP sigue siendo un reto diagnóstico para los médicos. Actualmente el diagnóstico se basa en una buena valoración clínica previa a cualquier exploración. Después, se debe realizar la determinación del dímero-D en aquellos casos con probabilidad clínica baja o media y posteriormente, en aquellos que no se puede descartar el TEP se debe realizar una prueba de imagen. En la actualidad se considera la angioTC como la principal exploración para el diagnóstico de la enfermedad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Stein PD, Beemath A, Matta F, et al. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism. *Am J Med* 2007;120: 871-79.
2. Horlander KT, Mannino DM, Leeper KV. Pulmonary embolism mortality in the United States, 1979-1998: an analysis using multiple-cause mortality data. *Arch Intern Med* 2003;163: 1711-17.
3. Stein PD and Henry JW. Prevalence of acute pulmonary embolism among patients in a general hospital and at autopsy. *Chest* 1995 ;108:978-81.
4. Up To Date; Diagnosis of acute pulmonary embolism. www.uptodate.com.

5. Stein PD, Woodard PK, Weg JG, et al. Diagnostic Pathways in Acute Pulmonary Embolism: Recommendations of the PIOPED II Investigators. *Radiology* 2007;242:15-21.
6. Uresandi F, Blanquer J, Conget F, et al. Guía para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la tromboembolia pulmonar. *Arch Bronconeumol* 2004; 40:580-94.
7. ATS. The Diagnostic Approach to Acute Venous Thromboembolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160; 1043-1066.
8. British Thoracic Society, Standards of care committee. Suspected Acute Pulmonary Embolism: a Practical Approach. *Thorax* 1997;52 (suppl 4); S2-S24.
9. The PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism. Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990; 263:2753-9.
10. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patient with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and D-dimer. *Ann Intern Med* 2001; 135:98-107.
11. Wicki J, Perneger TV, Junod AF et al. Assessing clinical probability of pulmonary embolism in the emergency ward: a simple score. *Arch Intern Med* 2001; 161:92-97.
12. Hyers TM. Venous Thromboembolism: *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159 : 1-14.
13. Le Gal G, Righini M, Roy PM, et al. Prediction of Pulmonary Embolism in the Emergency Department: The Revised Geneva Score. *Ann Intern Med* 2006; 144:165-71.
14. Sie P. The value of laboratory tests in the diagnosis of venous thromboembolism. *Haematologica* 1995;80 (suppl):57-60
15. Stein PD, Hull RD, Kalpesh CP, et al. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review. *Ann Int Med* 2004 ;140 :589-607
16. Perrier A, Roy PM, Sanchez O, et al. Multidetector-Row Computed Tomography in Suspected Pulmonary Embolism. *N Engl J Med* 2005; 352:1760-8
17. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, et al. Multidetector Computed Tomography for Acute Pulmonary Embolism. *N Engl J Med* 2006; 354:2317-27
18. Goodman LR, Stein PD, Matta F, et al. CT venography and compression sonography are diagnostically equivalent: data from PIOPED II. *AM J Roentgenol* 2007; 189: 1071-6
19. Stein PD, Woodard PK, Weg JG, et al. Diagnostic pathways in acute pulmonary embolism: recommendations of the PIOPED II investigators. *Am J Med.* 2006; 119:1048-55.
20. Quiroz R, Kucher N, Zou KH, et al. Clinical Validity of a Negative Computed Tomography Scan in Patients With Suspected Pulmonary Embolism. *JAMA* 2005; 293:2012-7.
21. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, et al. Derivation and Validation of a Prognostic Model for Pulmonary Embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:1041-5
22. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, et al. A Prediction Rule to Identify Low-Risk Patients With Pulmonary Embolism. *Arch Intern Med* 2006; 166:169-75.

# Enfermedad pulmonar obstructiva crónica: conceptos a revisar

JOSÉ LUIS IZQUIERDO ALONSO

S. Neumología. Hospital Universitario. Guadalajara.

Correspondencia: DR. JOSÉ LUIS IZQUIERDO ALONSO

S. Neumología. Hospital Universitario.

C/. Donantes de sangre sn. 19002 Guadalajara.

e-mail: jlizquierdo@sescam.org

## RESUMEN

La EPOC se caracteriza por la presencia de obstrucción crónica y poco reversible al flujo aéreo, causada fundamentalmente por una reacción inflamatoria anómala frente al humo del tabaco. Esta definición, muy ambigua desde el punto de vista clínico, permite incluir procesos muy heterogéneos bajo un único criterio espirométrico, procesos que muy probablemente tienen mecanismos etiológicos y patogénicos, cursos evolutivos y respuestas al tratamiento muy diferentes. Por otro lado, ni siquiera el criterio que define la presencia de obstrucción crónica está adecuadamente validado.

Estas limitaciones, y los resultados algo desalentadores de recientes ensayos clínicos, están generando una nueva corriente de opinión que intenta diseñar planteamientos novedosos que aporten mayor y mejor información sobre lo que realmente sucede en los pacientes con EPOC.

En la presente revisión se resaltan algunos aspectos clave de la EPOC, con respuestas sustentadas en la información disponible en la actualidad. Posiblemente, en el futuro entendamos la EPOC de otra forma, pero mientras esto ocurre debemos ser conscientes de nuestras limitaciones para evitar posturas dogmáticas que se traduzcan en un incorrecto manejo de nuestros pacientes.

**PALABRAS CLAVE:** EPOC, diagnóstico, fenotipo, mortalidad.

## El problema del diagnóstico

La reciente normativa SEPAR-ALAT define la EPOC 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<sup>1</sup>.

Esta definición, que no varía sustancialmente de la propuesta por GOLD<sup>2</sup> o por la ATS-ERS<sup>3</sup>, plantea tres problemas operativos que limitan su utilidad en la práctica clínica y que justifican, en parte, el escaso seguimiento que tienen, tanto en España<sup>4</sup> como en otros países de nuestro entorno<sup>5</sup>.

### 1. ¿Es correcto diagnosticar a un paciente de EPOC sólo porque tenga un cociente FEV1/FVC postbroncodilatador menor del 70%?

La principal ventaja de usar un criterio tan simple es que puede contribuir a difundir el uso de la espirometría, especialmente en atención primaria y permite reducir la confusión que ha existido en los últimos años para establecer el diagnóstico de EPOC, especialmente en las formas menos graves. Esta confusión ha originado, no sólo un elevado infradiagnóstico<sup>6</sup>, sino también un elevado sobrediagnóstico<sup>4,7</sup>, cuyo resultado final es un inadecuado manejo clínico de los pacientes.

Evidentemente nadie cuestiona la utilidad de la radiografía de tórax como herramienta diagnóstica del cáncer de pulmón, del mismo modo que una imagen sospechosa no establece el diagnóstico definitivo, sino que es el punto de partida de un estudio más amplio que conduce a su confirmación y estadificación. El problema con la EPOC es que queremos acabar el diagnóstico sólo con este primer paso (en este caso con una espirometría), con la desventaja adicional de que el criterio utilizado no está adecuadamente validado<sup>8</sup>.

En la práctica, la prevalencia de la EPOC puede estar condicionada por el criterio que se utilice para establecer el diagnóstico. Incluso en países de nuestro entorno, ha existido una gran heterogeneidad en los criterios utilizados para establecer el diagnóstico, lo cual ha dado lugar a resultados muy discordantes<sup>9,12</sup>. Sin duda el uso de un valor fijo del 70% en el cociente FEV1/FVC puede reducir esta discrepancia, pero este índice tiene importantes limitaciones, ya que es dependiente de la edad y de la altura, por lo que clasifica de forma inadecuada la presencia de obstrucción en edades extremas. El resultado puede ser un elevado número de "sobrediagnósticos" de EPOC en sujetos sanos mayores o altos y lo contrario en sujetos jóvenes y bajos<sup>13</sup>. El riesgo de sobrediagnóstico es especialmente relevante en mayores de 70 años. En la EPOC este grupo de edad es muy importante, lo cual unido a que cada vez se presta más atención a las fases precoces de la enfermedad, donde la posibilidad de error aumenta, hace que este aspecto no deba inflavalorarse. En un estudio de Hardie et al, realizado en sujetos sanos no fumadores de edad avanzada, se demostró que en aquellos que tenían más de 70 años, el 35% presentaban un cociente FEV1/FVC <70%; esta prevalencia se elevaba al 50% si eran mayores de 80 años<sup>14</sup>. Para evitar esta limitación se recomienda el uso del límite inferior de la normalidad (LLN). Sin embargo, desde un punto de vista clínico ninguno de estos criterios ha demostrado su superioridad<sup>15</sup>.

Como conclusión, podríamos decir que el cociente FEV1/FVC <70%, aunque incluido en todas las guías clínicas actuales, es un punto de corte arbitrario y para que sea aceptado en la clínica debería demostrarse que realmente su uso tiene relevancia clínica<sup>3,16,17</sup>. Hasta que se disponga de esa información, la espirometría, con la determinación de este cociente, debe ser rutinaria pero no un objetivo final, sino una herramienta para empezar un proceso diagnóstico que ayude a entender mejor las características del paciente con EPOC

## 2. ¿Qué significa poco reversible?

Si ha existido confusión con un criterio tan simple como la definición espirométrica de obstrucción, no es exagerado definir como caos todo lo que, en las dos últimas décadas, ha

surgido en torno a la prueba broncodilatadora y al concepto de reversibilidad en la EPOC.

Se ha venido aceptando que lo que diferencia a la EPOC del asma es su pobre reversibilidad, asumiéndose que sólo un 15-20% de los pacientes con EPOC presentan una respuesta positiva con tratamiento broncodilatador. De este modo, para muchos clínicos, la sistemática de trabajo que utilizan en su práctica asistencial es tan sencilla como llamar asmático al paciente que tiene una prueba broncodilatadora positiva y EPOC al que no revierte. Desafortunadamente, este concepto también se aplica a los ensayos clínicos, excluyéndose en la mayoría de ellos a pacientes con EPOC que presentan una prueba broncodilatadora positiva. Este simple criterio, cuestiona la validez externa de las recomendaciones de las guías clínicas que se basan en los resultados de estos ensayos clínicos.

Son muchos los errores que se han cometido en el manejo de la EPOC basándose en el prueba broncodilatadora. Aunque, recientemente, los datos preliminares del estudio UPLIFT<sup>18,19</sup>, han llamado la atención sobre la reversibilidad en la EPOC<sup>19</sup>, estos resultados lo único que hacen es que volvamos a valorar conceptos que ya estaban descritos hace más de 20 años. En la práctica clínica, la probabilidad de obtener una prueba broncodilatadora positiva es acumulativa, de manera que el 80% de los pacientes con EPOC pueden tener una respuesta positiva si se realizan 3 tests independientes<sup>20</sup>. En un estudio clásico, Anthonisen et al<sup>21</sup> demostraron que un 30% de los pacientes presentaban una respuesta positiva si el test se repetía, y un 68% tenía al menos una respuesta positiva en el curso de 7 pruebas broncodilatadoras. Esta prueba broncodilatadora también puede pasar de negativa a positiva si se usan dosis más elevadas de beta-2 adrenérgicos<sup>22</sup>, si se asocian anticolinérgicos<sup>23,24</sup>, o en función del criterio que se utilice<sup>25</sup>. Aunque la normativa GOLD establece una respuesta positiva cuando se produce un incremento en el FEV1 de 200 ml o del 12% del valor basal, este criterio varía notablemente en diferentes series y guías clínicas, con márgenes que oscilan entre el 10 % y el 20%. En la práctica, ninguno de estos índices tiene niveles aceptables de reproducibilidad. En una serie reciente con datos del estudio ISOLDE, la mitad de los pacientes clasificados inicialmente como reversibles con criterios ATS/GOLD debieron ser reclasificados con los resultados de una nueva prueba broncodilatadora. Cuando se utilizó el criterio de la ERS, el porcentaje de reclasificación fue del 38%. Por este motivo, no resulta sorprendente que la prueba broncodilatadora no permita valorar la eficacia a largo plazo del tratamiento con broncodilatadores ni con corticoides inhalados<sup>26,27</sup>. Finalmente, en la EPOC, la reversibilidad de la obstrucción al flujo aéreo, en ocasiones, no se acompaña de cambios relevantes en la espirometría forzada. Smith et

al<sup>28</sup>, describieron que el 85 % de los pacientes que no presentaron una mejoría significativa en los parámetros espirométricos tuvieron respuestas positivas cuando estas se valoraron como cambios de volumen en maniobras no forzadas.

Con la información actualmente disponible, la prueba broncodilatadora estándar sólo debe ser una primera aproximación para valorar cuánto podemos mejorar funcionalmente a nuestros pacientes. Si extraemos otras conclusiones debemos conocer todas sus limitaciones a la hora de realizarla e interpretarla. Además no existe ningún estudio que haya evaluado de forma razonable su relevancia clínica, no se ha demostrado una relación entre el cambio en el FEV1 en la prueba broncodilatadora y el grado de deterioro funcional y tampoco se correlaciona con la eficacia del tratamiento. Es importante saber que, aunque la EPOC no es tan reversible como el asma -y por definición, la espirometría nunca será normal-, en la mayoría de los pacientes es posible obtener reversibilidad en mayor o menor grado. Excluir de los ensayos clínicos a los pacientes que no superan un determinado umbral, que es totalmente arbitrario, genera una distorsión que contribuye a crear gran confusión sobre la eficacia del tratamiento<sup>29</sup>.

## 3. ¿Puede hablarse de EPOC si el paciente no ha fumado?

Para responder a esta pregunta, podemos seguir utilizando el ejemplo del cáncer de pulmón. ¿Puede hablarse de cáncer de pulmón si una mujer no fumadora se presenta con un adenocarcinoma primario de pulmón?<sup>30</sup>. Lógicamente, la respuesta será afirmativa. El diagnóstico no lo da el antecedente epidemiológico sino las características propias de la lesión, que permiten identificarla como tal, aunque existan factores que favorezcan su aparición.

Nadie discute que en los países desarrollados el tabaco es el principal responsable de los trastornos que se engloban bajo el término EPOC, aumentando la morbilidad y mortalidad a medida que aumenta el consumo de cigarrillos. Sin embargo, se desconoce por qué no todos los fumadores acaban con EPOC, o porqué las lesiones patológicas pueden ser tan diferentes. Estos interrogantes lo que reflejan es nuestro desconocimiento sobre cuáles son los mecanismos patogénicos por los cuáles los pacientes susceptibles desarrollan la enfermedad.

Una cuestión sin resolver es si estamos incluyendo dentro de este trastorno algunos procesos, que conceptualmente nada tienen que ver con la lesión pulmonar asociada al tabaquismo, pero que, tras un abordaje simplista del problema, acabamos denominándolos como EPOC. En el estudio IBERCOP ya se objetivó una "excepcional prevalencia de

EPOC" en ciertas áreas geográficas, que posiblemente estuviera relacionada con factores ambientales no controlados<sup>6</sup>. Esta disparidad geográfica se ha visto también en el estudio BOLD<sup>31</sup> y en el estudio PLATINO<sup>32</sup>. Probablemente, en el primer caso, la elevada prevalencia en Sudáfrica tiene algo que ver con lesiones tuberculosas previas y no con lo que entendemos habitualmente como EPOC. Este aspecto ha sido analizado específicamente en el estudio PLATINO<sup>33</sup>. La prevalencia de obstrucción al flujo aéreo fue del 30.7% entre aquellos con historia previa de tuberculosis frente al 13.9% de los que no tenían ese antecedente. Los varones con una historia de tuberculosis tenían un riesgo 4.1 veces superior de presentar obstrucción al flujo aéreo que aquellos que no la tenían. Este riesgo persistía después de ajustar para variables como edad, sexo, nivel de estudios, raza, tabaquismo, exposición a tóxicos ambientales, comorbilidad e historia previa de otras enfermedades respiratorias. Entre las mujeres este riesgo aumentaba en 2.3 veces antes del ajuste y en 1.7 después de ajustar por covariables.

Un aspecto interesante es que en la mayoría de las series, el grupo de EPOC en no fumadores ha tenido un impacto más llamativo en mujeres. Frecuentemente se ha atribuido a errores diagnósticos con el asma o a la presencia de remodelado bronquial en pacientes con asma grave de larga evolución. En Reino Unido Biring et al<sup>28</sup> han descrito que el diagnóstico de EPOC en no fumadores predomina en mujeres, pudiendo identificarse dos subgrupos, uno de los cuales podría estar relacionado con trastornos autoinmunes. Además de este subgrupo, que no encaja en nuestro fenotipo clínico de EPOC, se podrían identificar procesos específicos como la obstrucción al flujo aéreo que puede observarse tras la exposición al humo de leña<sup>29</sup>, o la que puede verse en otros trastornos como la infección por HIV<sup>30</sup>. Todos estos casos, aunque de momento se identifiquen como EPOC según criterios espirométricos, requieren un abordaje específico; al mismo tiempo se debería intentar establecer si comparten un mismo mecanismo patogénico, una respuesta al tratamiento similar o un mismo pronóstico.

## El problema del fenotipo

Cuando se analizan las guías clínicas, la principal crítica que puede hacerse al uso exclusivo de los valores de la espirometría forzada en el diagnóstico y valoración de la gravedad de la EPOC es que no permite reconocer las "múltiples caras de la enfermedad". Lo habitual en la clínica es encontrar pacientes que con la misma historia de tabaquismo y con valores similares de FEV1 pueden ser valorados de forma totalmente diferente después de ver una TAC, de analizar su historia de exacerbaciones, su grado de disnea o su comorbilidad. Sin duda, el principal reto para los próximos años va a ser la identificación de diferentes fenotipos de EPOC. So-

lo con este abordaje podremos avanzar en la valoración clínica, en el manejo terapéutico y en un mejor conocimiento de las vías patogénicas.

Curiosamente, este aspecto de la EPOC, que parece novedoso, supone volver la vista atrás y revisar conceptos de hace más de tres décadas. De hecho, hace medio siglo, un grupo de médicos británicos precisó una serie de procesos asociados con obstrucción crónica al flujo aéreo (OCFA). Esta reunión se continuó con otras dos promovidas por la organización mundial de la salud y la sociedad americana del tórax. En conjunto, se concluyó que la OCFA que define a la EPOC puede estar producida por enfisema (fundamentalmente panacinar - EP y centroacinar - EC) y por lesiones en las vías aéreas, especialmente en las más distales. Posteriormente, el grupo de Montreal sugirió la hipótesis de que el enfisema pulmonar que se puede observar en fumadores puede adoptar los dos patrones destructivos (EC y EP), con un comportamiento mecánico diferente; uno (EP) con características en la curva presión volumen similares a las que puede observarse en el enfisema por déficit de alfa-1 antitripsina, con distensibilidad elevada y elasticidad reducida, y otro (EC) con distensibilidad normal o reducida para similares valores de elasticidad. Además, los hallazgos patológicos en las vías aéreas son diferentes en ambos procesos, ya que las vías aéreas pequeñas de los pulmones con lesiones enfisematosas centroacinares presentan más cambios patológicos. El hallazgo más importante de estos estudios es que en el EC, la limitación al flujo aéreo depende de las anomalías en las pequeñas vías aéreas, lo que justifica la existencia de respuestas terapéuticas favorables con broncodilatadores e incluso con corticoides en pacientes con enfisema pulmonar. Por el contrario la pérdida de elasticidad pulmonar es el principal responsable de la OCFA en el enfisema panacinar. Cuando ambos procesos coexisten en un mismo paciente, lo que ocurre en al menos el 50% de los casos, este patrón se mantiene predominando un mecanismo u otro en función de la lesión predominante<sup>37,38</sup>. Esta información nos ayuda a interpretar la pobre correlación que existe entre los hallazgos de la TAC y el FEV1. La progresiva introducción de técnicas de imagen que alcanzan resoluciones casi histológicas (micro-CT), será de gran ayuda para un mejor conocimiento de las bases morfológicas de la EPOC y para entender mejor su patología

En la práctica, desde el punto de vista morfológico, en pacientes con EPOC, podemos ver al menos tres procesos (lesiones en vías aéreas, EC y EP) con diferencias tan llamativas que resulta muy difícil creer que tengan una base patogénica común. Y si la patogenia es diferente, es difícil que el tratamiento sea igual de eficaz en todos los casos, especialmente cuando, como ocurre en la actualidad, se intentan evaluar fármacos que actúan sobre dianas más

selectivas. Cuando utilizamos fármacos menos selectivos como corticoides o broncodilatadores, estas diferencias no serán tan llamativas, pero aún así pueden tener relevancia clínica<sup>39</sup>.

La heterogenicidad en el sustrato patológico también se observa en la clínica. Cualquier médico que haya tratado a pacientes con EPOC es capaz de establecer diferentes fenotipos clínicos en los que puede predominar la hiperreactividad bronquial, la hipersecreción-infección, la disnea o la limitación al esfuerzo. Sin embargo, existen muchos pacientes en los que las cosas no son sencillas, ya que la presencia en un mismo paciente de lesiones mixtas y, la coexistencia de comorbilidad y/o un componente sistémico, sin duda, modifica aún más la expresión fenotípica de la EPOC.

Aunque un mejor abordaje fenotípico de la EPOC sin duda aumenta la complejidad, esto no justifica que en vez de trabajar para entender mejor todo lo que ocurre en la EPOC, en un exceso de simplismo, tiremos por la calle de medio y asumamos como bueno un diagnóstico y clasificación basados exclusivamente en criterios espirométricos. Este diagnóstico requerirá un abordaje en varios frentes (imagen, marcadores biológicos, variables clínicas, etc)<sup>40</sup>. Sólo entonces podremos entender la EPOC y corregir los errores de los ensayos clínicos cuyos resultados actualmente se recogen como evidencia A en las guías de práctica clínica. El estudio ECLIPSE es un primer esfuerzo serio en este sentido. En este estudio se espera reclutar 2,180 pacientes con estadios II-IV de GOLD, y un grupo control formado por 343 fumadores y 223 no fumadores; el objetivo principal es evaluar el valor pronóstico de la función pulmonar, TAC, biomarcadores, estado de salud, test de esfuerzo, etc. Mientras nos llega esta información y poniendo en perspectiva nuestro conocimiento actual de la EPOC, podríamos decir que la exposición continuada al humo del tabaco o tóxicos ambientales desencadena una respuesta inflamatoria y estrés oxidativo cuyo resultado va a ser la aparición de un daño, que en el caso del enfisema finaliza en destrucción, seguido de una reparación anómala y que en las vías aéreas produce remodelado. Para explicar la presencia de lesiones diferentes tras la exposición a un mismo agente, como es el humo del tabaco, se han propuesto múltiples teorías (holandesa-hiperreactividad, británica-infección, sueca-genética, americana-reparación anómala). Posiblemente todas lleven algo de razón, y no parece descabellado pensar que existen diferentes pacientes con EPOC en los que la importancia de cada una de ellas será mayor o menor en función de su fenotipo.

Hace varios años, la enfermedad pulmonar intersticial idiopática que, por analogía, también podría definirse mediante "una espirometría restrictiva poco reversible", presentaba una situación similar a nuestro concepto actual de la EPOC.

Sólo cuando se planteó que estábamos mezclando procesos pudo entenderse mejor la historia natural de cada uno de ellos, la eficacia del tratamiento y se iniciaron líneas terapéuticas que empiezan a superar la irreversibilidad del tratamiento con esteroides, irreversibilidad que solo era válida para un subgrupo de pacientes. Desde un punto de vista práctico, en la EPOC estamos ante un cierto agotamiento de medidas eficaces para nuestros pacientes. Sólo cuando entendamos los factores, favorecedores o confusores, que participan en el desarrollo de las diferentes expresiones fenotípicas de esta enfermedad podremos entender su importancia real y avanzar en un mejor manejo de la EPOC.

## Mortalidad por y con EPOC

En España la EPOC constituye la quinta causa de muerte entre los varones, con una tasa anual de 60 fallecimientos por 100.000 habitantes, y la séptima entre las mujeres, con una tasa anual de 17 muertes por 100.000 habitantes. Se ha venido dando por hecho que la causa última de mortalidad en la EPOC estaba asociada a sus exacerbaciones y/o la insuficiencia respiratoria. Esta visión procede de datos obtenidos en pacientes más graves que ingresaban en el hospital por insuficiencia respiratoria. Sin embargo en los estadios leves y moderados, las enfermedades cardiovasculares y el cáncer ocupan un puesto más destacado. Estos resultados se han visto confirmados recientemente por el estudio controlado TORCH. De este modo, la mayoría de los pacientes con EPOC leve y moderada y una proporción importante de los pacientes más graves no van a morir por su EPOC<sup>41</sup>.

Desde un punto de vista exclusivamente respiratorio existen parámetros que se han asociado con mayor mortalidad. Posiblemente el más analizado haya sido la función pulmonar. En función de los valores del FEV1 pueden establecerse 4 niveles con supervivencias bien diferenciados: por encima del 50%, entre el 40% y el 49%, entre el 30% y el 39% y cuando es menor del 30%. Otras variables funcionales como el cociente entre la capacidad inspiratoria y la capacidad pulmonar total (IC/TLC) tienen un valor predictivo independiente de mortalidad. Tomando como valor de referencia el 25%, por debajo de este valor la mortalidad es claramente mayor. Otras variables como la prueba de esfuerzo, valorada con el test de marcha de 6 minutos, la disnea, la pérdida de peso no intencionada, la suma de varias de ellas en un índice<sup>42</sup>, o las exacerbaciones<sup>43</sup> han sido de capaces de predecir el riesgo de muerte en pacientes con EPOC.

Estas variables, en la práctica, identifican al paciente más grave, que tiene más probabilidades de morir por causa respiratoria. Pero, ¿qué sucede con los pacientes que mueren con EPOC por cáncer o patología cardiovascular?. Durante los últimos años se ha planteado que la EPOC podría, "per

se", favorecer la aparición de complicaciones cardiovasculares. Según esta hipótesis el estrés oxidativo y la inflamación sistémica que acompaña a la EPOC podrían ser el elemento de conexión con las enfermedades cardiovasculares, de manera que ambas afecciones compartirían una vía patogénica común. Se ha observado que los pacientes con EPOC, a diferencia de lo que sucede en fumadores sin obstrucción al flujo aéreo, presentan valores de proteína C reactiva en sangre por encima de 3 mg/l, concentraciones que se consideran de alto riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular. En línea con estos hallazgos, varios estudios observacionales han descrito que el FEV1 puede predecir enfermedad coronaria, incluso mejor que factores de riesgo ya establecidos como el colesterol sérico<sup>44</sup>.

En un reciente estudio realizado en nuestro medio hemos encontrado que los pacientes con EPOC presentan una prevalencia de factores de riesgo cardiovascular mayor que la reseñada en población general para estratos similares de edad. Se observa asimismo una elevada prevalencia de enfermedad cardiovascular, mientras que la cerebrovascular no difiere de la descrita en población general. Sin embargo, aunque la edad y los factores clásicos de riesgo cardiovascular se relacionaron con un incremento de la morbilidad cardiovascular, no observamos una relación con la gravedad de la limitación al flujo aéreo<sup>45</sup>. También recientemente, se han publicado resultados similares en el ámbito anglosajón, en los cuales el efecto del FEV1 cayó drásticamente tras ajustar por otras variables<sup>46</sup>. Estos resultados indican que, efectivamente, hay una relación entre EPOC y enfermedad cardiovascular, pero en gran parte explicable por la mayor prevalencia de factores de riesgo clásicos (tabaquismo, edad avanzada, escasa actividad física, sobrepeso, hipertensión arterial o diabetes). La hipótesis de causalidad, por la cual la EPOC, a través de mecanismos inflamatorios sistémicos produce enfermedad cardiovascular, es atractiva pero no está demostrada, por lo que cualquier estrategia terapéutica sustentada sólo en esta teoría (estatinas, etc.) no se justificaría con la información actual.

El humo del tabaco puede producir cáncer de pulmón y EPOC. Se ha propuesto que la reducción de la función pulmonar, ajustando para el grado de tabaquismo, por mecanismos aún no bien identificados, puede ser otro factor de riesgo importante para desarrollar cáncer de pulmón<sup>47</sup>. Para justificar esta asociación se ha propuesto que los genes involucrados en ambos procesos podrían ser comunes; también podría haber trastornos en la depuración de sustancias carcinógenas, o podría existir una asociación entre la respuesta inflamatoria que ocurre en la EPOC y el desarrollo de lesiones neoplásicas. Aunque aún se desconocen muchos aspectos de la relación entre EPOC y cáncer, estos pacientes deben considerarse de riesgo, por lo que podrían estar justi-

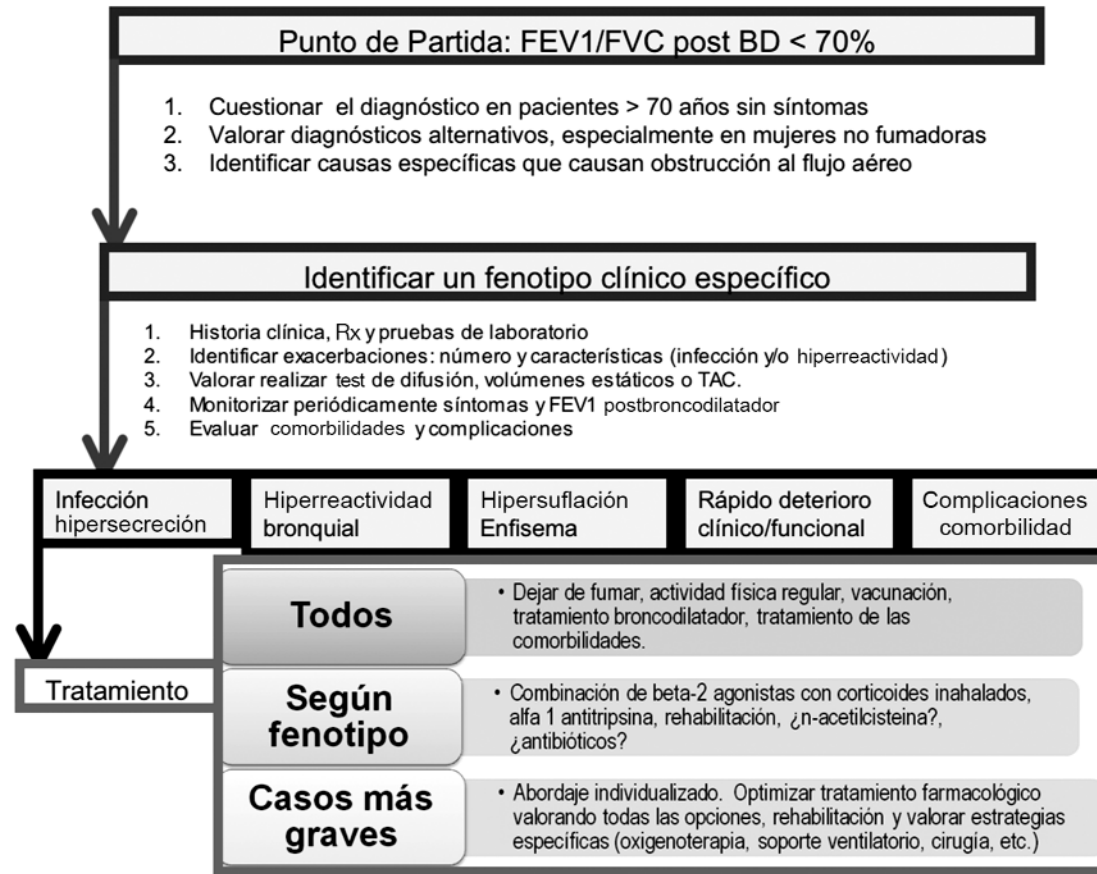


FIGURA 1.

ficadas estrategias más activas de diagnóstico precoz, aunque este aspecto deba valorarse específicamente antes de hacer recomendaciones generalizadas.

### Cómo tratar

Lo primero que habría que preguntarse es porqué las guías clínicas tienen un pobre seguimiento por los médicos que tratan pacientes con EPOC<sup>4,5</sup>. Como comentamos previamente, una razón puede ser que aún no se han identificado fenotipos que puedan ayudar a mejorar nuestro enfoque terapéutico pues, desde un punto de vista clínico, el paciente con EPOC tiene muchas peculiaridades que hacen difícil un abordaje estereotipado.

Por otro lado, casi todos los ensayos clínicos que han analizado la utilidad de los broncodilatadores, de los corticoides inhalados, o de otros fármacos han excluido artificialmente una parte importante de pacientes con EPOC. Herland et al<sup>48</sup> han estimado que por diversos motivos, de una población de pacientes con EPOC, sólo se acaba incluyendo un 17% que, además tienen unas características bien diferenciadas del resto de la población. ¿Qué sucede cuando intentamos

extrapolar los resultados al 83% restante?. Lo habitual es que el médico acabe estableciendo su propio criterio y trate en función de los síntomas, calidad de vida y exacerbaciones<sup>5,49</sup>.

Conociendo las peculiaridades del enfermo con EPOC y las limitaciones de los ensayos clínicos, de la prueba broncodilatadora, y de las propias guías clínicas, el abordaje terapéutico debe ser individualizado, valorando en cada paciente el grado de respuesta (Figura 1). Si el paciente sólo tiene disnea ocasional, dejar de fumar, una actividad física regular, la vacunación antigripal y neumocócica y un broncodilatador pueden ser suficientes. Si la disnea es limitante, puede asociarse un beta-2 agonista de larga duración y/o un anticolinérgico de acción prolongada. Dado que existen diferentes respuestas con anticolinérgicos y beta-2 agonistas, en cada paciente debe valorarse cuál es el más eficaz en el control de los síntomas y en la mejoría funcional, y el que menos efectos secundarios le produce. Si a pesar de esta medida persiste con síntomas, presenta un rápido deterioro funcional, exacerbaciones frecuentes, o tiene una gran variabilidad en su obstrucción, está indicado introducir un tratamiento de prueba con corticoides inhalados asociados a un beta-2 ago-

nista de larga duración, independientemente del valor de FEV1 basal. Establecer puntos de corte en un 50% o en un 60% para recomendar alguno de estos tratamientos, sólo sirve para establecer pautas generales, pero aplicar estos puntos de corte de forma estricta en nuestra práctica clínica puede generar decisiones erróneas en un determinado paciente, que repercutirán negativamente en su estado de salud. En los pacientes más graves, sólo un amplio conocimiento de nuestro arsenal terapéutico (rehabilitación, fármacos, oxigenoterapia, soporte ventilatorio, técnicas endoscópicas, cirugía, etc.) y saber que su estado de salud puede estar condicionado por enfermedades asociadas, nos permitirán un manejo de forma racional, ya que las directrices de las guías clínicas ayudan a reducir la incertidumbre, pero no permiten establecer pautas de forma individualizada. En los próximos años tendremos a nuestra disposición nuevos fármacos pero no se esperan avances terapéuticos que cambien drásticamente nuestra forma de tratar la EPOC. Posiblemente ese cambio sólo venga cuando revisemos "drásticamente" nuestra forma de entender la EPOC.

### BIBLIOGRAFIA

1. Peces-Barba G, Barberà JA, Agustí A, Casanova C, Casas A, Izquierdo JL, Guía clínica SEPAR-ALAT de diagnóstico y tratamiento de la EPOC. Arch Bronconeumol 2008; 44:271-81.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD. www.goldcopd.com.
3. Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. Eur Respir J. 2004; 23: 932-46. I
4. Izquierdo JL, Rodríguez JM, de Lucas P, Martín Centeno A, Gobartt E. ¿Ha cambiado el manejo de la EPOC en España? Resultados de un estudio multicéntrico comunitario (VICE). Rev Clin Esp. 2008; 208: 18-25.
5. Glaab T, Banik N, Rutschmann OT, Wencker M. National Survey of Guideline-Compliant COPD Management Among Pneumologists and Primary Care Physicians. COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2006, 3:3, 141 — 148
6. Sobradillo Peña V, Miratvilles M., Gabriel R, Jiménez-Ruiz CA, Villasanté C, Masa JF, Viejo JL, Fernández-Fau L. Geographical variations in prevalence and underdiagnosis of COPD. Results of the IBERPOC multicentre epidemiologic study. Chest 2000; 118: 981-989.
7. De Miguel Díez J, Izquierdo Alonso JL, Molina París J, Rodríguez González Moro, JM, De Lucas Ramos P, Gaspar Alonso Vega G. Fiabilidad del diagnóstico de la EPOC en Atención primaria y neumología en España. Factores predictivos. Arch Bronconeumol 2003; 39: 203-208.

8. Soriano JB, Maier WC, Egger P, et al. Recent trends in physician diagnosed COPD in women and men in the UK. Thorax 2000; 55: 789-794.
9. Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, Ford ES, Redd SC. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance – United States, 1971–2000. MMWR Surveill Summ 2002; 51: 1–16.
10. Halbert RJ, Isonaka S, George D, Iqbal A. Interpreting COPD prevalence estimates. What is the true burden of disease?. Chest 2003; 123: 1684-1692.
11. Viegi G, Pedreschi M, Pistelli F, et al. Prevalence of airways obstruction in a general population: European Respiratory Society vs American Thoracic Society definition. Chest 2000; 117: Suppl. 2, 339S–345S.
12. Celli BR, Halbert RJ, Isonaka S, Schau B. Population impact of different definitions of airway obstruction. Eur Respir J 2003; 22: 268–273.
13. Roberts SD, Farber MO, Knox, KS, Phillips GS, Bhatt NY, Mastronarde JG, Wood KL. FEV1/FVC of 70% misclassifies patients with obstruction at the extremes of age. Chest 2006; 130: 200-2006.
14. Hardie JA, Buist AS, Vollmer WM, et al. Risk of overdiagnosis of COPD in asymptomatic elderly never-smokers. Eur Respir J 2002; 20:1117–1122.
15. Mannino DM, Buist S, Vollmer WM. Chronic obstructive pulmonary disease in the older adult: What defines abnormal lung function?. Thorax. 2007; 62: 237-41.
16. Enright P. Does screening for COPD by primary care physicians have the potential to cause more harm than good?. Chest 2006; 129; 833-834.
17. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for chronic obstructive pulmonary disease using spirometry: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med. 2008; 148: 529-34.
18. Tashkin DP, Celli B, Decramer M, Liu D, Burkhart D, Cassino C, Kesten S. Bronchodilator responsiveness in patients with COPD. Eur Respir J. 2008; 31:742-50.
19. Soriano JB, Mannino DM. Reversing concepts on COPD irreversibility. Eur Respir J. 2008.;31: 695-6.
20. Gross NJ. Responses to steroids and bronchodilators in COPD in the ISOLDE trial: the fat lady sings on. Thorax 2003; 58: 647-648.
21. Anthonisen NR, Wright EC. Bronchodilator response in chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Respir Dis 1986; 133: 814-819.
22. Fernández Francés J, Izquierdo Alonso JL. Evaluación de la respuesta broncodilatadora con agonistas beta en acientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Arch Bronconeumol 1995; 31: 270-275.
23. Nisar M, Earis JE, Pearson MG, et al. Acute bronchodilator trials in chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Respir Dis 1992; 146: 555-559.

24. Gross NJ. Outcome measurements in COPD. *Chest* 2003; 123: 1325-1327.
25. Dompeling E, Van Schayck CP, Molema J, et al. A comparison of six different ways of expressing the bronchodilating response in asthma and COPD; reproducibility and dependence of prebronchodilator FEV1. *Eur Respir J* 1992; 5: 975-981.
26. Calverley PMA, Burge PS, Spencer S, Anderson JA, Jones PW. Bronchodilator reversibility testing in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2003; 58: 659-664.
27. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA. Prednisolone response in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results from the ISOLDE study. *Thorax*. 2003; 58: 654-8.
28. Smith HR, Irvin ChG, Cherniack RM. The utility of spirometry in the diagnosis of reversible airways obstruction. *Chest* 1992; 101: 1577-81
29. Izquierdo JL, Malo R. Otras formas de broncodilatación. *Arch bronconeumol* 2004; 23-2.
30. Izquierdo Alonso JL, Sánchez hernández I, Almonacid C. El cáncer de pulmón en la mujer. *Arch Bronconeumol* 2006. 42. (supl 2): 18-23.
31. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, Gillespie S, Burney P, Mannino DM, Menezes AM, Sullivan SD, Lee TA, Weiss KB, Jensen RL, Marks GB, Gulsvik A, Nizankowska-Mogilnicka E; BOLD Collaborative Research Group. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet*. 2007; 370:741-50.
32. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muiño A, Lopez MV, Valdivia G, Montes de Oca M, Talamo C, Hallal PC, Victora CG; PLATINO Team. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet*. 2005. 366:1875-81.
33. Menezes AM, Hallal PC, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muiño A, Lopez MV, Valdivia G, Montes de Oca M, Talamo C, Pertuze J, Victora CG; Latin American Project for the Investigation of Obstructive Lung Disease (PLATINO) Team. Tuberculosis and airflow obstruction: evidence from the PLATINO study in Latin America. *Eur Respir J*. 2007; 30:1180-5.
34. Birring SS, Brightling CE, Bradding P, Entwisle JJ, Vara DD, Grigg J, Wardlaw AJ, Pavord IA. Clinical, Radiologic, and Induced Sputum Features of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Nonsmokers. A Descriptive Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1078-1083.
35. Orozco-Levi M, Garcia-Aymerich J, Villar J, Ramirez-Sarmiento A, Antó JM, Gea J. Wood smoke exposure and risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2006; 27: 542-6.
36. Crothers K, Butt AA, Gibert CL, Rodriguez-Barradas MC, Crystal S, Justice C; for the Veterans Aging Cohort 5 Project Team. Increased COPD Among HIV-Positive Compared to HIV-Negative Veterans. *CHEST* 2006; 130:1326-1333.
37. Kim WD, Eidelman D, Izquierdo JL, Ghezzi H, Saetta M, Cosío MG. Centrilobular and Panlobular emphysema in smokers. Two Distinct morphological and functional entities. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1385-1390.
38. Saetta M, Kim WD, Izquierdo JL, Ghezzi H, Cosío MG. Extent of centrilobular and panacinar emphysema in smokers' lungs: pathological and mechanical implications. *Eur Respir J* 1994; 7: 664-671.
39. Izquierdo Alonso JL, Sánchez Hernández I, Fernández Francés J, Castela Naval J, Carrillo Arias F, Gallardo Carrasco J. Utility of transfer factor to detect different bronchopulmonary responses in patients with COPD. *Respiration*. 1998; 65: 282-288
40. Izquierdo JL, Almonacid C, Parra T, Perez J. Inflamación y estrés oxidativo en dos fenotipos de EPOC. *Arch Bronconeumol* 2006. 42. 332-337.
41. Soriano J, Izquierdo JL. La EPOC en la vida y en la muerte. *Arch Bronconeumol* 2006; 42: 421-422.
42. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, Pinto Plata V, Cabral HJ. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004; 350: 1005-12.
43. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60: 925-31.
44. Izquierdo Alonso JL, Arroyo Espliguero R. EPOC y riesgo Cardiovascular. *Arch Bronconeumol*. 2005; 41; 410-412.
45. Lucas-Ramos P, Izquierdo-Alonso JL, Rodríguez-González Moro JM, Bellón-Cano JM, Ancochea-Bermúdez J, Calle-Rubio M, et al. Asociación de factores de riesgo cardiovascular y EPOC. Resultados de un estudio epidemiológico (estudio ARCE) *Arch Bronconeumol*. 2008; 238:233-8.
46. Johnston AK, Mannino DM, Hagan GW, Davis KJ, Kiri VA. Relationship between lung function impairment and incidence or recurrence of cardiovascular events in a middle-aged cohort. *Thorax*. 2008 Feb 1; [Epub ahead of print].
47. Wasswa-Kintu S, Gan WQ, Man SFP, Pare PD, Sin D. Relationship between reduced forced expiratory volume in one second and the risk of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2005; 60: 570-575.
48. Herland K, Akselsen JP, Skjærnes OH, Bjørner L. How representative are clinical study patients with asthma or COPD for a larger "real life" population of patients with obstructive lung disease? *Respiratory Medicine* 2005; 99, 11-19.
49. De Miguel Díez J, Izquierdo Alonso JL, Molina París J, Bellón Cano JM, Rodríguez González Moro JM, De Lucas Ramos P. Factores determinantes de la prescripción farmacológica en los pacientes con EPOC estable. *Arch Bronconeumol* 2005; 41: 63-70.

# Estrategia diagnóstica en el Síndrome de Apnea-Hipopnea obstructiva del Sueño (SAHS)

MERCÉ MAYOS PÉREZ

Departamento de Neumología,  
Hospital de la Sta. Creu i Sant Pau. Barcelona

Correspondencia: Avda. Sant Antoni M.ª Claret 167  
Barcelona 08025

e-mail: mmayos@santpau.es

## RESUMEN

La polisomnografía (PSG) nocturna supervisada es el procedimiento diagnóstico de referencia en el síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño (SAHS). La desproporción entre los recursos disponibles y la demanda asistencial ha propiciado el desarrollo de métodos de diagnóstico más sencillos. La poligrafía respiratoria (PR) es un método simplificado que consiste en la monitorización de las variables cardiorrespiratorias. Con los actuales equipos portátiles, el estudio puede realizarse incluso en el domicilio del paciente, lo que comporta ventajas económicas y también proporciona un mayor confort al enfermo que permanece durante el registro en su medio habitual. Estas ventajas sin embargo se han de matizar porque dependen de la correcta selección de los pacientes a estudio y de la experiencia del personal que realiza la lectura. Además, los equipos portátiles deben valorarse siempre en las condiciones de uso para el que se pretende destinar. En el caso de discrepancia entre la clínica y el resultado de la poligrafía respiratoria, se deberá realizar un estudio polisomnográfico convencional.

El futuro inmediato del diagnóstico del SAHS precisa de la incorporación de nuevos sistemas de detección simplificados y de estrategias de manejo que incorporen a todos los niveles asistenciales implicados, desde el centro de referencia en el hospital terciario, a los centros colaboradores y la medicina primaria. La formación y la coordinación entre todos los niveles son la clave para el desarrollo adecuado de estas estrategias.

**PALABRAS CLAVE:** SAHS, poligrafía, diagnóstico.

## Introducción

El síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño (SAHS) es una entidad clínica frecuente en la población general<sup>1,2</sup> que se caracteriza por un cuadro de somnolencia, trastornos neuropsiquiátricos, metabólicos y cardiorrespiratorios secundarios a los episodios repetidos de colapso de la vía aérea superior durante el sueño<sup>3</sup>. El SAHS puede provocar un estado de inflamación sistémica que predispone al paciente a padecer enfermedad cardiovascular y cerebrovascular<sup>4</sup>. La gravedad del síndrome se define por el índice de apnea-hipopnea (IAH) que se obtiene al dividir el número de apneas (oclusión total) y de hipopneas (oclusión parcial) por las horas de sueño. Un IAH superior a 5-10 se considera anormal aunque para diagnosticar un SAHS, el

IAH debe asociarse a síntomas clínicos<sup>5</sup>. Recientemente, la Academia Americana de la Medicina del Sueño (AASM) ha definido el SAHS como la presencia de un índice de alteración respiratoria (IAR) anormal, considerado como la suma del IAH y los esfuerzos respiratorios asociados a los microdespertares (ERAM). Un IAR > 5 asociado con síntomas y signos clínicos relevantes se considera diagnóstico de SAHS<sup>5</sup>.

La somnolencia diurna es uno de los síntomas principales del paciente con SAHS y contribuye, junto a la alteración de las funciones cognitivas (falta de concentración, pérdida de memoria, dificultad de coordinación) al deterioro de la calidad de vida. Desde el punto de vista epidemiológico, numerosos estudios apoyan la relación entre el SAHS no tratado y el deterioro de la