

Medicina respiratoria

2.ª ÉPOCA | Vol. 2 | Número 1 | ABRIL 2024



- Huella de carbono y actividad neumológica
- Exacerbaciones de la EPOC
- Radón y cáncer pulmonar
- Derivación en asma grave no controlada
- Prevalencia e infradiagnóstico de la EPOC

Medicina respiratoria

Medicina respiratoria

Director

C. PICADO VALLÉS

Catedrático Emérito de Medicina. Universitat de Barcelona.

Secretario de Redacción

J. L. VIEJO BAÑUELOS

Ex - Jefe del Servicio de Neumología. Hospital Universitario de Burgos.

Consejo Editorial

B. ALCÁZAR NAVARRETE

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.
Departamento de Medicina. Universidad de Granada.

M. BLANCO APARICIO

Servicio de Neumología. Hospital Universitario A Coruña.

I. DÁVILA GONZÁLEZ

Servicio de Alergología. Hospital Universitario de Salamanca.
Catedrático. Facultad de Medicina. Salamanca.

F. de B. GARCÍA-COSÍO PIQUERAS

Servicio de Neumología. Hospital Son Espases. Palma de Mallorca.

LUIS MÁIZ CARRO

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

M. MOLINA MOLINA

Servicio de Neumología. Hospital Universitari de Bellvitge. Barcelona.

S. QUIRCE GANCEDO

Servicio de Alergología. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

EDITA: **Neumología y Salud, S.L.**
Avda. Arlanzón 15, 2º D. 09004 BURGOS
www.neumologiaysalud.es

* Fotografía de portada Freepik

ISSN: 1889-1535
Deposito Legal: BU 24-2023
imprentasantos s.l. Burgos

2ª ÉPOCA. Vol. 2 Número 1. ABRIL 2024

Notas: Reservados todos los derechos. Queda rigurosamente prohibida sin autorización escrita de los editores la reproducción parcial o total de esta publicación por cualquier medio o procedimiento.

Medicina Respiratoria incluye revisiones parciales de artículos publicados y los datos que aparecen pueden no estar aprobados en el registro de productos farmacéuticos. Se deben consultar las fichas técnicas de los mismos.



Í N D I C E



Editorial

Necesidad de corticosteroides inhalados
para el tratamiento de mantenimiento del asma

MARINA BLANCO APARICIO

5

Huella de carbono y actividad neumológica

CARLOS CABRERA LÓPEZ

9

Exacerbaciones de la Enfermedad Obstructiva Crónica.
Un Reto a Vencer

BARTOLOMÉ R. CELLI M.D.

15

Radón y cáncer pulmonar

ALBERTO RUANO-RAVIÑA

LUCÍA MARTÍN-GISBERT

27

Criterios de Derivación en el Paciente con Asma

JUAN ANTONIO TRIGUEROS CARRERO

37

Prevalencia e infradiagnóstico de la EPOC en España

JOAN B. SORIANO

47

INSTRUCCIONES para los AUTORES

59

Necesidad de corticosteroides inhalados para el tratamiento de mantenimiento del asma

MARINA BLANCO APARICIO

Servicio de Neumología. Hospital Universitario A Coruña

Marina.Blanco.Aparicio@sergas.es

El asma se caracteriza por inflamación crónica de la vía aérea e hiperrespuesta bronquial siendo los principales síntomas la disnea, tos y sibilancias. Las estrategias actuales de tratamiento se basan fundamentalmente en reducir la inflamación con glucocorticoides inhalados (GCI) asociados o no al uso de broncodilatadores de larga acción, generalmente β_2 -agonistas (LABA), y/o antagonistas muscarínicos (LAMA). En el caso de asma grave no controlada se dispone de otros tratamientos como los fármacos biológicos.

La aproximación al tratamiento del asma basada solamente en la gravedad contempla el incremento progresivo de GCI hasta alcanzar dosis altas pero las evidencias más recientes sugieren que dentro de un mismo escalón terapéutico tienen cabida diferentes alternativas ya que debido a la naturaleza compleja y heterogénea de la enfermedad los tratamientos no benefician por igual a todos los pacientes^[1,2].

A pesar de las recomendaciones de las guías nacionales e internacionales y de la disponibilidad de terapias efectivas, la proporción de pacientes con asma no controlada sigue siendo alta, debido principalmente a la falta de adhesión a la terapia de mantenimiento, una técnica inhalatoria deficiente, el uso excesivo de la terapia de alivio y a la presencia de comorbilidades^[3].

En el caso concreto de los GCI algunas guías contemplan la posibilidad de elegir un tratamiento flexible dirigido por el paciente en función de sus síntomas^[2] mientras que en otras dan prioridad a una dosis fija pautada por el médico^[1].

Singh y cols.^[4] analizaron los resultados de los ensayos clínicos publicados hasta el momento con estrategias flexibles de administración de GCI que incluyen SYGMA-1, SYGMA-2, Novel START y PRACTICAL.

La evidencia ha demostrado que el uso de GCI/formoterol a demanda reduce las exacerbaciones graves de asma, comparado con el uso de SABA a demanda. Por otra parte, los ensayos clínicos con GCI/formoterol a demanda o la combinación de GCI/salbutamol han demostrado ser tan eficaces como el uso regular de GCI y SABA de rescate, con menor exposición diaria a GCI.

Por tanto, en asma leve las opciones disponibles son fundamentalmente GCI/formoterol a demanda en lugar de dosis bajas fijas de GCI con β_2 -agonistas de corta acción (SABA) como rescate. La GINA^[2] da preferencia a los GCI/ formoterol a demanda en los escalones 1 y 2 mientras que la *National Asthma Education and Prevention Program* (NAEPP) recomienda el uso de SABA a demanda en el escalón 1 y dosis bajas fijas de GCI diarias y SABA de rescate para el escalón 2^[5]. La GEMA contempla tratamiento solo a demanda con GCI/formoterol o GCI/salbutamol o SABA (síntomas muy esporádicos y ausencia de agudizaciones) en el escalón 1.

En el asma moderada se plantea el uso de GCI/formoterol de mantenimiento y la misma combinación como rescate (terapia MART)^[2,5] frente a la utilización de dosis fijas de GCI/LABA con SABA de rescate^[1].

La reciente incorporación de combinaciones de GCI/SABA en un único dispositivo amplía el abanico de posibilidades ya que supone una alternativa al SABA de rescate al aportar una dosis adicional de GCI. La disponibilidad de GCI/SABA permite disponer de “aliviadores antiinflamatorios” que mejoran los resultados ya que presumiblemente la inflamación está empeorada cuando los síntomas de asma aumentan.

La terapia MART ha demostrado reducción de exacerbaciones de asma pero uno de los interrogantes es cuál es la dosis máxima para no incurrir en un sobreuso de LABA con los consiguientes efectos adversos^[5]. Reddel et al.^[6] proponen utilizar una o dos pulsaciones de budesonida/formoterol 160/4,5 mg dos veces al día de mantenimiento y una pulsación cada 4 a 6 horas de alivio, con un máximo de 12 pulsaciones al día.

Es obvio que en las estrategias a demanda las dosis de GCI/LABA al día podrían variar de paciente a paciente a igualdad de gravedad de la enfermedad ya que es bien conocida la existencia de hipoperceptores e hiperperceptores. Es muy probable que el nivel de instrucción recibido por los participantes en un ensayo clínico a la hora de reconocer los síntomas de asma no sea equiparable al de la población general de asmáticos pudiendo suponer una limitación para trasladar los resultados de los estudios a la vida real.

Otro aspecto a destacar sobre el tratamiento flexible con GCI/LABA o GCI/SABA es que solo podría realizarse con combinaciones que contengan como GCI budesonida o beclometasona. Sin embargo, existen importantes diferencias en la potencia de los diferentes GCI y por ende en su eficacia. El primer GCI utilizado ha sido la beclometasona que se ha desarrollado en la década de 1970 y a partir de ahí se han sucedido otras moléculas como budesonida, fluticasona, ciclesonida y mometasona. La

eficacia antiinflamatoria de las moléculas de GCI viene determinada no solo por la afinidad por la unión a los receptores de glucocorticoides sino también por sus propiedades farmacocinéticas, farmacodinámicas, fisico-químicas, y de las dosis administradas^[7,8] lo cual impacta en la eficacia y en los efectos adversos. A su vez la eficacia varía cuando se administran a través de distintos dispositivos^[9].

A pesar de la evidencia sobre el uso de estrategias flexibles, existen barreras para la implementación. En algunos países la combinación GCI/formoterol no ha sido aprobada para indicación MART, y existen dificultades para que los pacientes obtengan las dosis necesarias en la farmacia para mantenimiento y alivio. En la práctica clínica los médicos prescriben muy a menudo SABA como rescate en adición a MART porque perciben que los pacientes están más familiarizados y no entienden bien cómo usar la terapia MART.

Singh y cols.^[4] encontraron que las dosis fijas de GCI y GCI/LABA suponen bajo riesgo de supresión del cortisol comparado con esquemas flexibles (BUD/FOR a demanda o MART) lo cual hace que no suponga un argumento sólido para desaconsejar su uso frente a tratamiento a demanda.

La elección del tratamiento más apropiado probablemente requiera entender e identificar subpoblaciones de pacientes con características concretas. Roche y cols.^[9] han investigado si ciertos rasgos de los pacientes con asma podrían predecir cuáles se benefician con dosis fijas o con GCI/formoterol a demanda en una revisión de 72.740 pacientes pertenecientes a 39 ensayos clínicos que incluían 90 brazos de tratamiento y 61 comparaciones directas.

Es muy probable que algunos aspectos como el incumplimiento terapéutico, ya de por sí presente en muchos pacientes, o la alteración en la percepción de los síntomas sean factores determinantes en el éxito del tratamiento.

La incorporación de antagonistas muscarínicos de larga acción (LAMA) al tratamiento del asma también afecta a la prescripción de GCI en algunos pacientes. La combinación GCI/LABA/LAMA en asma ha sido investigada principalmente en pacientes en el escalón 5 de la GINA y ha sido aprobada para el tratamiento de mantenimiento de asma en adultos inadecuadamente controlados con altas dosis de una combinación de GCI/LABA sin diferencias en efectos adversos^[10]. Las dos combinaciones de triple terapia en un solo inhalador aprobadas en Europa para asma contienen glicopirronio, siendo la combinación mometasona/indacaterol/glicopirronio de administración una sola vez al día lo cual simplifica el tratamiento y puede facilitar el cumplimiento.

El debate actualmente se centra en si añadir un LAMA a dosis medias de GCI/LABA en lugar de aumentar GCI es una alternativa válida^[10].

En cualquier caso existe acuerdo en que para alcanzar un control adecuado de la inflamación subyacente de la vía aérea y, en consecuencia, reducir los síntomas y exacerbaciones en pacientes con asma, es importante que los GCI a dosis fijas o regímenes conteniendo GCI sean adecuadamente prescritos y que los pacientes se adhieran al tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Guía Española para el Manejo del Asma. GEMA 5.2. Disponible: www.gemasma.com
- [2] Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2023. Disponible en: <http://www.ginasthma.com>
- [3] Álvarez-Gutiérrez FJ, Blanco-Aparicio M, Casas-Maldonado F, Plaza V, Gonzalez-Barcala FJ, Carretero-Gracia JA, et al. Documento de consenso de asma grave en adultos. Actualización 2022. Open Respiratory Archives. 2022;4(3):100192.
- [4] Singh D, Garcia G, Maneechotesuwan K, Daley-Yates P, Irusen E, Aggarwal B, et al. New versus old: the impact of changing patterns of inhaled corticosteroids prescribing and dosing regimens in asthma management. Adv Ther 2022;39(5): 1895-1914.
- [5] Chipps B, Murphy KR, Oppenheimer J. 2020 NAEPP Guidelines Update and GINA 2021 Asthma care differences, overlap and challenges. J Allergy Clin Immunol Pract 2022;10(15):S19-S30.
- [6] Reddel HK, Bateman ED, Schatz M, Krishnan JA, Cloutier MM. A practical guide to implementing SMART in asthma management. J Allergy Clin Immunol Pract 2022; 10(15):S31-S38.
- [7] Daley-Yates P, Brealey N, Thomas S, Austin Krishnan JA, Cloutier MM. A practical guide to implementing SMART in asthma management. J Allergy Clin Immunol Pract 2022;10(15):S31-S38.
- [8] Plaza V, Gomez-Outes A, Quirce S, Alobid I, Alvarez C, Blanco M, et al. Discrepancies Between GEMA and GINA in the Classification of Inhaled Corticosteroids. Arch Bronconeumol. 2020;56(7):472-3. doi:10.1016/j.arbres.2019.10.021.
- [9] Roche N, Aggarwal B, Boucot I, mittal L, Martin A, Chrystyn H. The impact of inhaler technique on clinical outcomes in adolescents and adults with asthma: A systematic review. Respir Med 2022;202:106949.
- [10] Oba Y, Anwer S, Maduke T, Patel T, Dias S. Effectiveness and tolerability of dual and triple combination inhaler therapies compared with each other and varying doses of inhaled corticosteroids in adolescents and adults with asthma: a systematic review and network meta-analysis Cochrane Database Syst Rev. 2022 Dec 6;12(12):CD013799.

Huella de carbono y actividad neumológica

CARLOS CABRERA LÓPEZ

RESUMEN

El cambio climático es la mayor amenaza para la salud del siglo XXI. Las muertes se cuentan por cientos de miles y la patología respiratoria es una de las más afectadas. Actualmente hay un consenso internacional sobre la implicación ética que conlleva trabajar en un sistema no sostenible desde el punto de vista medioambiental. Se pueden llevar a cabo múltiples acciones para reducir la huella de carbono del Sistema Nacional de Salud, con acciones más o menos efectivas dentro de las diferentes especialidades. En Neumología, se ha abierto un debate sobre la idoneidad de la prescripción de los inhaladores presurizados, que contienen gases propelentes con alto potencial de calentamiento global. En este artículo se recogen las claves de esta acción como medida sencilla, eficaz y a coste cero.

Palabras Clave: inhaladores, huella de carbono, sostenibilidad.

Carlos Cabrera López

Neumólogo del Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín.

Miembro fundador de la Alianza Médica contra el Cambio Climático.

Presidente de la Federación Temática de Medicina Sostenible de la Unión Europea de Médicos Especialistas.

ccablopn@gmail.com

Introducción

En la actualidad no existe duda de que ha sido la actividad humana la que ha generado un aumento gradual de la temperatura global^[1]. El cambio climático, tal y como lo concebimos hoy, es consecuencia directa de nuestro actual estilo de vida y hay un cuerpo abrumador de evidencia para demostrarlo. El aumento de las temperaturas ha alterado los ecosistemas y ha dado lugar a registros de temperaturas extremadamente altas que se superan cada año. Las consecuencias del calentamiento global son diversas y su impacto en la salud varía según la ubicación geográfica y la capacidad de adaptación de las poblaciones afectadas^[2]. Este fenómeno afecta además de manera desproporcionada a los grupos más vulnerables, como los ancianos, los niños y los países con menos recursos económicos^[3].

Es por esto que el cambio climático representa uno de los principales desafíos para la salud pública en el siglo XXI^[4]. El impacto en la mortalidad es significativo, con cientos de miles de muertes atribuidas a este fenómeno^[5]. Las estrategias para abordar este problema son diversas y varían según las regiones. En Europa, uno de los epicentros del calentamiento global, las olas de calor son cada vez más frecuentes y conllevan un aumento en la mortalidad, especialmente entre los grupos más vulnerables^[6]. La comunidad médica ha instado repetidamente a tomar medidas, destacando el papel de los médicos no solo en la mitigación de los efectos del cambio climático, sino también como impulsores del cambio en la sociedad en general.

Huella de carbono y sector sanitario

Paralelamente, el sector sanitario también contribuye significativamente a las emisiones de gases de efecto invernadero, estimándose que alrededor del 4,5% de la huella de carbono nacional proviene de él^[7]. Esto plantea un dilema ético para los profesionales de la salud, quienes buscan proteger la salud de la población mientras trabajan en un sector altamente contaminante que afecta indirectamente a la salud global. Este conflicto ético se refleja en los documentos de Ética y Deontología Médica, y ha llevado a iniciativas como la inclusión de la sostenibilidad en el Código Ético de la Organización Médica Colegial de España, así como a la implementación de planes de descarbonización en varios países^[8].

Existe también actualmente un debate sobre el rol que el médico ha de jugar en el cambio climático. Este papel tendría tres esferas: la social, la política y la propiamente sanitaria.

En la esfera social la acción sería múltiple. Por un lado, hemos de tener en cuenta que la profesión médica es la más valorada en nuestro país y que el consejo médico es uno de los más respetados. Los médicos pueden influir en prácticas de co-beneficio (beneficio para el paciente y el planeta) y en la concienciación social, divulgando las repercusiones del cambio climático en la salud de la población. Un cuerpo médico unido, apolítico y científico puede influir en la opinión de la sociedad y promover un cambio a actitudes más sostenibles.

En la esfera política los médicos han de proponer ideas y participar de las decisiones que se tomen a la hora de crear, planificar, ejecutar y controlar los planes de mitigación en los efectos del calentamiento global en la salud. Además, deben ser participes obligatorios en la descarbonización de los sistemas nacionales de salud.

La esfera sanitaria es amplia también, ya que no solo hemos de estar preparados para tratar las patologías directamente relacionadas con las alteraciones medioambientales, sino también para tratar e intentar contener el aumento de las agudizaciones de las enfermedades crónicas desestabilizadas por olas de calor, brotes epidémicos u otros episodios relacionados con el cambio climático.

Dentro de las diferentes especialidades hay muchas acciones que se pueden tomar para la descarbonización progresiva de los sistemas sanitarios. Si bien el grueso de las emisiones del Sistema Nacional de Salud (SNS) vienen por el alcance 3 (emisiones derivadas del conjunto de actividades externas en el transporte de mercancías o servicios)^[7], todos los esfuerzos para minimizar el daño atmosférico son pocos. Dentro de Neumología tenemos varios puntos a mejorar. Teniendo en cuenta que la comunicación y la participación de las empresas suministradoras es fundamental para reducir la huella de carbono asociada a la especialidad, medidas realizadas directamente por los neumólogos tienen amplia cabida y un impacto importante. Dentro de cada especialidad existen acciones que tienen más eficacia que otras, en el caso de la Neumología la medida más rápida, eficaz y a coste cero parece ser la reducción en la prescripción de los inhaladores presurizados de dosis medidas o pMDI por sus siglas en inglés.

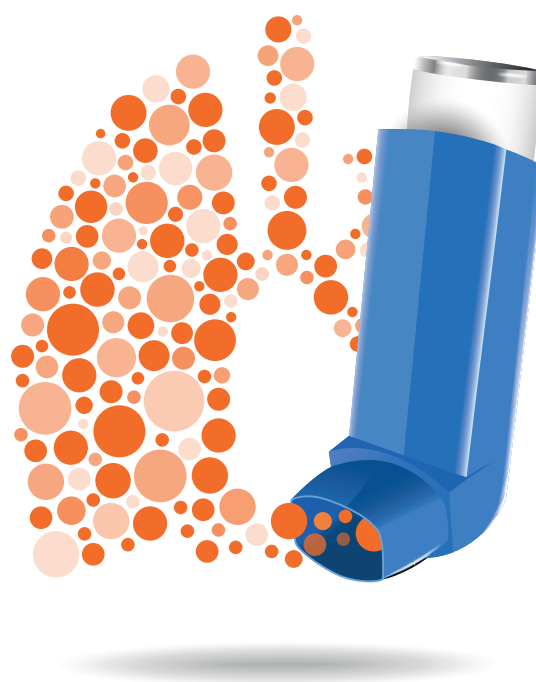
Sistemas de inhalación

Los inhaladores pMDI contienen HFC (hidrofluorocarburos) comprimidos, generalmente en estado líquido, como el HFC 134a o el HFC 227a, que sirven como vehículo para las moléculas de medicamento y

tienen también una utilidad como fuente de energía para la atomización de los fármacos. Estos HFC reemplazaron a los clorofluorocarburos debido al daño que causaban a la capa de ozono en la época de los años 90 del siglo pasado, a raíz del protocolo de Montreal. Sin embargo, al momento de su introducción, no se conocía su elevado potencial de calentamiento global y su contribución al cambio climático. A pesar de ello, los HFC presentan características atractivas en términos sanitarios, como su capacidad de licuarse a bajas presiones, su falta de toxicidad y su comportamiento como gases inertes no absorbibles, lo cual los hace muy útiles como propelentes inhalatorios. Una vez liberados, existen HFC que permanecen en la estratosfera durante periodos que varían de 1,5 a 210 años. En el caso de los inhaladores, los HFC contenidos en ellos permanecen en la atmósfera entre 14 y 34 años, respectivamente para el HFC 134a y el HFC 227a, lo que contribuye significativamente a la huella ambiental de los inhaladores presurizados, tanto durante su uso como en su proceso de reciclaje.

Distintos estudios han evaluado la huella de carbono de los inhaladores pMDI y de los DPI (inhaladores de polvo seco). Se estima que la huella de carbono promedio de los pMDI es de 18 kilogramos de CO_2 equivalente (CO_2e), en comparación con los apenas 700 gramos de CO_2e de los DPI^[9]. El año pasado, en España se vendieron más de 16 millones de inhaladores presurizados, lo que equivale aproximadamente a 400.000 toneladas de CO_2e . Esta cantidad de emisiones es comparable al impacto ambiental de 13.000 vuelos entre Madrid y Londres o de 200.000 vehículos de características europeas circulando por el país. Por ejemplo, cambiar un inhalador presurizado al mes por uno de polvo seco podría ahorrar en un año la cantidad de CO_2 equivalente a reciclar 210 kilogramos de basura. Además, cambiar dos inhaladores presurizados durante un año por inhaladores de polvo seco equivaldría a cambiar un automóvil de combustión interna por uno híbrido^[10].

España se sitúa en el tercer puesto de la Unión Europea (UE) en términos de prescripción de inhaladores presurizados, con aproximadamente el 55% de las prescripciones, mientras que el Reino Unido lidera la UE con alrededor del 70%^[11]. Sin embargo, existe una diferencia fundamental entre los dos países: en el Reino Unido, los inhaladores presurizados son más económicos que los de polvo seco debido a que son dispositivos más simples y antiguos, mientras que, en España, el precio final para los consumidores es el mismo gracias a la financiación del Estado. Por otro lado, países como Suecia, Dinamarca o Finlandia tienen un porcentaje de prescripciones de inhaladores



presurizados que no supera el 20%, lo que no afecta negativamente al tratamiento a atención de los pacientes (de hecho, hay países como Suecia que ni siquiera llegan al 10% de prescripciones).

Guías de Sociedades Científicas

Varias sociedades científicas abogan por priorizar el uso de dispositivos de polvo seco sobre los inhaladores presurizados. En España, la Alianza Médica contra el Cambio Climático (AMCC), que incluye al Consejo General de Colegios Oficiales de Médicos de España y a 18 sociedades científicas nacionales reconocidas por el Ministerio de Sanidad, aconseja a los médicos abordar activamente este asunto para cambiar sus hábitos de prescripción de inhaladores pMDI por dispositivos sin gases de efecto invernadero (GEI), siempre teniendo en cuenta las necesidades individuales de cada paciente (siempre teniendo por delante la seguridad y la adecuación del cambio para el paciente)^[2]. Se recomienda comenzar con DPI siempre que sea posible e intentar cambiar los inhaladores presurizados por inhaladores de polvo seco, que a menudo contienen las mismas moléculas y tienen idénticos nombres comerciales. También se destaca que los inhaladores presurizados no deben ser eliminados por completo en ningún caso, ya que son útiles para los niños y hay pacientes que prefieren seguir usándolos. Este enfoque

está respaldado por sociedades científicas relevantes en el campo de la salud, como la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (SEMfyC), la Sociedad Española de Medicina General (SEMG), la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) y la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Nuestra sociedad, SEPAR, ya había publicado previamente un posicionamiento en el que recomendaba considerar los DPI como los dispositivos a poner en primera elección si las condiciones del paciente lo permiten^[12]. Otras sociedades nacionales, como la *British Thoracic Society* (BTS), comparten mensajes similares o incluso más firmes en esta línea^[13]. La BTS, por ejemplo, es muy clara en cuanto al inicio del tratamiento con terapia inhalada en polvo seco y también en la transición a dispositivos de polvo seco para todos los pacientes que utilicen múltiples inhaladores, siempre y cuando al menos uno de ellos sea de polvo seco.

Sin embargo, el cambio de paradigma en la prescripción se enfrenta a ciertas barreras. Por ejemplo, la Guía Española para el Manejo del Asma (GEMA) señala que, aunque puede ser preferible el uso de dispositivos de polvo seco o de niebla fina en los nuevos pacientes mayores de 6 años con un flujo inspiratorio mayor a 30 L/min, cambiar el inhalador por razones “no clínicas” podría entrañar el riesgo de empeoramiento de la enfermedad y/o promover una baja adherencia al tratamiento^[14]. Esta perspectiva también se refleja en la nota de la Agencia Española de Medicamentos (AEMPS) sobre los inhaladores, reproduciendo textualmente las indicaciones de la GEMA. Además, se plantean otros argumentos relacionados con la eficacia o las ventajas de los pMDI en ciertos grupos de edad para justificar el uso de estos inhaladores presurizados obstaculizando así el cambio a los dispositivos con menor huella de carbono. Sin embargo, estos argumentos tienen un peso científico limitado o carecen completamente de evidencia.

Un ejemplo destacado es el argumento presentado por la GEMA, vacío de base científica. En primer lugar, porque la expresión de la GEMA de cambiar el dispositivo por razones “no clínicas” falla desde la base. Las razones para el cambio de dispositivo son puramente clínicas, tanto en cuanto que el asma es una de las patologías más afectadas por el cambio climático.

En segundo lugar, el deterioro de la enfermedad solo podría ocurrir si el paciente utiliza incorrectamente el inhalador de polvo seco, no por las diferencias entre las moléculas, ya que no existe ningún estudio que determine que los DPI son inferiores a los pMDI o

viceversa. Además, no existen estudios que demuestren que los inhaladores presurizados sean más fáciles de usar o tengan menos errores críticos que los de polvo seco (excepto cuando se utilizan sin cámara espaciadora, momento en el que sí se ha observado un mayor número de errores críticos que con los de polvo seco)^[15]. En cuanto a la posología, los principios activos contenidos en los inhaladores de polvo seco pueden tener una duración mayor que los de los inhaladores pMDI. Por ejemplo, de los inhaladores con combinaciones de esteroides inhalados y betaagonistas aprobados para el tratamiento del asma, solo los inhaladores de polvo seco tienen posologías que requieren una sola administración al día. Esta posología diaria ha demostrado tener una mejor adherencia que aquellas que requieren administraciones cada 12 horas o tres veces al día, y existen estudios que sugieren un mejor control de la enfermedad con esta posología en comparación con las moléculas que requieren múltiples dosis diarias^[16-18].

Otro argumento común utilizado para enlentecer el cambio de prescripción es la supuesta falta de voluntad por parte de los pacientes. Se asume una reticencia que no está respaldada por evidencia científica. La literatura científica muestra una visión diferente de este concepto. En un estudio que incluyó a más de 7.000 participantes a los que se les interrogó si estarían dispuestos a cambiar su inhalador pMDI por uno de polvo seco exclusivamente por razones de salud planetaria, solo el 19% respondió negativamente^[19]. La conciencia sobre el cambio climático en la población general es actualmente muy elevada, estando considerado como la mayor amenaza global en un estudio realizado en 19 países, más incluso que la difusión de información falsa, los ciberataques internacionales, la economía global o la propagación de enfermedades infecciosas. En esta encuesta, España es de los países que coloca al cambio climático como la primera prioridad de las amenazas actuales, con un 78% de las respuestas^[20].

Capacidad inspiratoria

Probablemente, el argumento más usado para defender el uso de los inhaladores presurizados sea el de la capacidad inspiratoria. Se sostiene que para usar un dispositivo de polvo seco se requiere un flujo inspiratorio igual o superior a 30 L/min. Aunque existen estudios con resultados contradictorios, las evidencias más sólidas muestran que la mayoría de los pacientes superan estos niveles de flujo inspiratorio.

Un trabajo realizado en una población de pacientes con EPOC, que incluyó a más de 1.500 individuos con un $FEV_1 < 50\%$, reveló que solo el 0,4% de los participantes presentaba un flujo inspiratorio menor de 30 L/min. Esto indica que el 99,6% de los pacientes con EPOC pueden realizar correctamente la inhalación de un dispositivo de polvo seco^[21]. Este hallazgo es relevante dado que los pacientes con EPOC sufren una enfermedad que afecta de forma importante a su estado general y nutricional, presentando en una proporción significativa debilidad muscular^[22].

Es razonable suponer que este porcentaje de pacientes capaces de usar inhaladores de polvo seco no solo sería comparable en pacientes asmáticos, sino que probablemente sería aún mayor, dado que la edad promedio de los pacientes con EPOC es mayor y la afectación sistémica es más pronunciada en esta patología.

Edad del paciente

La edad es otro factor que a menudo se utiliza para justificar el uso de inhaladores presurizados. En el estudio mencionado anteriormente, donde más del 99% de los pacientes con EPOC podían usar dispositivos de polvo seco, la edad promedio de los participantes estaba cerca de los 70 años. Aunque hay pocos estudios que evalúen la capacidad de uso adecuado de inhaladores en sujetos mayores de esta edad, en un estudio realizado por Janssens *et al.*, que incluyó a sujetos con una edad promedio entre 76 y 79 años, el 95% de los participantes tenían un flujo inspiratorio superior a 30 L/min^[23]. Por tanto, la edad avanzada no debe considerarse un factor limitante para el uso de inhaladores de polvo seco. Más bien, sería más apropiado considerar el deterioro cognitivo, que puede ocurrir en cualquier grupo de edad.

En el extremo inferior de la edad, no hay discusión: los niños menores de 6 años deben usar inhaladores presurizados con cámara espaciadora debido a su incapacidad para usar inhaladores de polvo seco^[14]. Además, en sujetos con ciertas condiciones clínicas (demencia, encamamiento o debilidad neuromuscular patológica), las nebulizaciones pueden ser preferibles a los inhaladores presurizados con cámara espaciadora.

Otro argumento que se ha planteado para enlentecer el cambio a polvo seco ha sido la supuesta mayor huella de carbono en el reciclaje de los inhaladores DPI frente a los pMDI^[24]. Es importante recordar que el reciclaje de los inhaladores también contribuye a su huella de carbono (de hecho, va ya calculada en la

misma). Existen varios estudios que han demostrado que la fase de reciclaje de un inhalador presurizado tiene una huella de carbono mucho mayor que la de un inhalador de polvo seco (mayor que toda la vida del DPI)^[25-27]. Este argumento simplemente tiene toda la evidencia en contra. Sí es cierto que es importante aumentar la conciencia sobre la importancia del reciclaje en el sector sanitario, pero no solo para los inhaladores, sino para todos los medicamentos, a través de los puntos SIGRE ubicados en las farmacias.

Además, hay otros argumentos menores para intentar mantener la inercia de los pMDI, como la intolerancia a la lactosa, que carecen de base científica alguna y en los que ni siquiera merece la pena entrar a debatir.

Conclusión

La lucha contra el cambio climático requiere que prestemos atención a todas las acciones que puedan reducir la huella de carbono. En el ámbito de la salud, es necesario implementar planes estructurados para la descarbonización completa de los sistemas sanitarios, que son altamente contaminantes. Todos los profesionales de la salud tenemos un deber ético de compromiso con el medio ambiente y no debemos llevar a cabo acciones contaminantes por inercia en la prescripción cuando existen alternativas más sostenibles. Si bien la preferencia del paciente sigue siendo importante, la mayor parte de los enfermos estarían dispuestos a utilizar dispositivos de polvo seco si se les explica el impacto ambiental (y por ende a su propia salud). Priorizar los dispositivos con baja huella de carbono no implica prohibir los inhaladores presurizados, pero en igualdad de condiciones, se debería elegir la opción más sostenible. La gran mayoría de las sociedades científicas, tanto nacionales como internacionales, abogan por una disminución rápida de los inhaladores presurizados como medida eficaz para reducir la huella de carbono, ya que los argumentos utilizados para favorecer los inhaladores presurizados no están respaldados por evidencia científica. La única opción para realizar una Medicina contaminante a día de hoy, es que no exista otra alternativa y, por suerte, en este campo sí la tenemos.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] IPCC CCI, Adaptation, and Vulnerability. Contribution of Working Group II to the Sixth Assessment Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change [H.-O. Pörtner, D.C. Roberts, M. Tignor, E.S. Poloczanska, K. Mintenbeck,

- A. Alegria, M. Craig, S. Langsdorf, S. Löschke, V. Möller, A. Okem, B. Rama (eds.]. Cambridge University Press. Cambridge University Press, Cambridge, UK and New York, NY, USA, 3056 pp., doi:10.1017/9781009325844.
- [2] <https://www.cgcom.es/alianzamedicacontraelcambioclimatico> AMceCCAAi. Salud y Clima. Consejo General de Colegios de Médicos de España. 2023.
 - [3] Salas RN. Environmental Racism and Climate Change - Missed Diagnoses. *N Engl J Med* 2021 doi: 10.1056/NEJMp2109160 [published Online First: 2021/08/19].
 - [4] Atwoli L, Baqui AH, Benfield T, et al. Call for Emergency Action to Limit Global Temperature Increases, Restore Biodiversity, and Protect Health. *N Engl J Med* 2021;385(12):1134-37. doi: 10.1056/NEJMe2113200 [published Online First: 20210905].
 - [5] WHO. Quantitative risk assessment of the effects of climate change on selected causes of death, 2030s and 2050s, World Health Organization, Geneva. 2014.
 - [6] Ballester J, Quijal-Zamorano M, Mendez Turrubiates RF, et al. Heat-related mortality in Europe during the summer of 2022. *Nat Med* 2023;29(7):1857-66. doi: 10.1038/s41591-023-02419-z [published Online First: 20230710].
 - [7] Health Care Without Harm. Climate-smart health care series. Green Paper Number One. Health Care's Climate Footprint. How the health sector contributes to the global climate crisis and opportunities for action. September 2019.
 - [8] España CGdCODMd. Informe de la Comisión Central de Deontología del CGCOM. 2022.
 - [9] Fulford B, Mezzi K, Aumônier S, et al. Carbon Footprints and Life Cycle Assessments of Inhalers: A Review of Published Evidence. *Sustainability* 2022;14(12):7106.
 - [10] Cerveri I, Corsico A, Accordini S, et al. Underestimation of airflow obstruction among young adults using FEV₁/FVC <70% as a fixed cut-off: a longitudinal evaluation of clinical and functional outcomes. *Thorax* 2008;63(12):1040-5. doi: 10.1136/thx.2008.095554.
 - [11] Lavorini F, Corrigan CJ, Barnes PJ, et al. Retail sales of inhalation devices in European countries: so much for a global policy. *Respir Med* 2011;105(7):1099-103. doi: 10.1016/j.rmed.2011.03.012 [published Online First: 20110413].
 - [12] Cabrera Lopez C, Urrutia Landa I, Jimenez-Ruiz CA. SEPAR's Year: Air Quality. SEPAR Statement on Climate Change. *Arch Bronconeumol (Engl Ed)* 2021;57(5):313-14. doi: 10.1016/j.arbres.2021.03.003 [published Online First: 2021/03/29].
 - [13] British Thoracic Society (March 2020). Position Statement. The environment and lung health 2020. Available at <https://www.brit-thoracic.org.uk/about-us/position-statements/>
 - [14] GEMA 5.2. Guía Española para el Manejo del Asma. Available at <https://www.gemasma.com/profesionales>. 2022.
 - [15] Brocklebank D, Ram F, Wright J, et al. Comparison of the effectiveness of inhaler devices in asthma and chronic obstructive airways disease: a systematic review of the literature. *Health Technol Assess* 2001;5(26):1-149. doi: 10.3310/hta5260.
 - [16] Saini S, Schoenfeld P, Kaulback K, et al. Effect of medication dosing frequency on adherence in chronic diseases. *Am J Manag Care* 2009;15(6):e22-33.
 - [17] Toy E, Beaulieu N, McHale J, et al. Treatment of COPD: relationships between daily dosing frequency, adherence, resource use, and costs. *Respir Med* 2011;105(3):435-41. doi: 10.1016/j.rmed.2010.09.006.
 - [18] Woodcock A, Vestbo J, Bakerly ND, et al. Effectiveness of fluticasone furoate plus vilanterol on asthma control in clinical practice: an open-label, parallel group, randomised controlled trial. *Lancet* 2017;390(10109):2247-55. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32397-8 [published Online First: 20170910].
 - [19] Grainne D'Ancona AC, Charlotte, Renwick SW. The sustainability agenda and inhaled therapy: what do patients want? *European Respiratory Journal* 2021;58:PA3399.
 - [20] Center PR. Climate change remains top global threat across 19-country survey. 2022.
 - [21] Anderson M, Collison K, Drummond MB, et al. Peak Inspiratory Flow Rate in COPD: An Analysis of Clinical Trial and Real-World Data. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2021;16:933-43. doi: 10.2147/COPD.S291554 [published Online First: 20210412].
 - [22] From the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2023. Available from: <http://goldcopd.org>.
 - [23] Janssens W, VandenBrandt P, Hardeman E, et al. Inspiratory flow rates at different levels of resistance in elderly COPD patients. *Eur Respir J* 2008;31(1):78-83. doi: 10.1183/09031936.00024807 [published Online First: 20070926].
 - [24] Montoro J, Antolín-Amérigo D, Izquierdo-Dominguez A, et al. Impact of Asthma Inhalers on Global Climate: A Systematic Review of Their Carbon Footprint and Clinical Outcomes in Spain. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2023;33(4):250-62. doi: 10.18176/jiaci.0887 [published Online First: 20230104].
 - [25] Trust TC. Product Carbon Footprint Certification Summary Report. Accessed on September, 2023.
 - [26] Hansel M, Bambach T, Wachtel H. Reduced Environmental Impact of the Reusable Respimat((R)) Soft Mist Inhaler Compared with Pressurised Metered-Dose Inhalers. *Adv Ther* 2019;36(9):2487-92. doi: 10.1007/s12325-019-01028-y [published Online First: 20190717].
 - [27] Janson C, Maslova E, Wilkinson A, et al. The carbon footprint of respiratory treatments in Europe and Canada: an observational study from the CARBON programme. *Eur Respir J* 2022;60(2) doi: 10.1183/13993003.02760-2021 [published Online First: 20220810].

Exacerbaciones de la Enfermedad Obstructiva Crónica. Un Reto a Vencer

BARTOLOMÉ R. CELLI M.D.

RESUMEN

La exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es uno de los diagnósticos clínicos más comunes en pacientes que consultan a su médico o que acuden al hospital con aumento de disnea, tos y esputo como principales síntomas. Son en su mayoría ancianos (edad promedio, 65 años), frágiles y con múltiples comorbilidades. De los pacientes hospitalizados por una exacerbación de EPOC, el 20 % requerirá rehospitalización dentro de los 30 días siguientes, y el 50 % morirá dentro de los 5 años. Por lo tanto, las exacerbaciones son un riesgo importante para el paciente y una carga para la sociedad. Afortunadamente conocemos sus causas, la evolución de los eventos y su importancia. La implementación de programas para la cesación del tabaquismo, la promoción del ejercicio y mejoramiento del ambiente son elementos centrales para los pacientes con EPOC. También, hemos desarrollado vacunas y fármacos más efectivos, potentes y seguros y la ciencia trabaja para mejorarlos aún más. La prevención de estos eventos es la diana para el médico en el presente. En este resumen del tema, ofrecemos una visión de cara al futuro, con la seguridad de que lo mejor está por venir.

Palabras Clave: EPOC, exacerbación de la EPOC, tratamiento, comorbilidades.

Bartolomé R. Celli M.D.

Harvard University School
of Medicine Boston.
Massachusetts. Estados Unidos de América.

bcelli@copdnet.org

Introducción

El curso natural de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) a menudo está marcado por episodios de aumento de los síntomas, en particular un empeoramiento de la disnea que puede estar asociado con un empeoramiento de la tos, así como con expectoración de esputo, el cual con frecuencia cambia de color. Estos episodios, descritos por primera vez por Laennec en 1821 con el nombre de catarro agudo^[1], se han denominado exacerbaciones (E-EPOC) y ahora está bien documentado que su presencia empeora la función pulmonar, la calidad de vida relacionada con la salud (CdV) y aumenta el riesgo de sufrir un incremento subsiguiente en la frecuencia de las exacerbaciones, riesgo de hospitalizaciones y muerte^[2]. Además del daño personal que inducen con cada uno de esos episodios, las E-EPOC son responsables de una proporción significativa del costo total de la atención médica de estos pacientes y, por lo tanto, representan un problema para la sociedad en general.

Pasaron cerca de 60 años entre la descripción original de Laennec y el desarrollo de un conjunto práctico de criterios para definir la presencia de una E-EPOC. El mérito es de Anthonisen y sus compañeros de trabajo^[3], que al embarcarse en un estudio para comprobar si los antibióticos son útiles para tratar la EPOC, desarrollaron un conjunto de criterios que se describen en la Tabla I.

Interesantemente, la gran mayoría de trabajos científicos centrados en exacerbaciones de EPOC y el público médico en general, solo se han concentrado en utilizar los criterios básicos que son: disnea, tos y

expectoración y no han utilizado las variables complementarias que estos autores agregaban para dar cierta objetividad a los síntomas subjetivos que comporta la definición.

Aun cuando la contribución de Anthonisen y colaboradores ha sido fundamental para el diagnóstico de campo de las exacerbaciones, el resultado práctico es que la definición ha continuado centrada en síntomas, que no son enteramente específicos para proceso alguno y así otras distintas causas de esos síntomas podrían confundirse con una exacerbación.

Un nuevo intento de desarrollar una definición más práctica fue resumido por Rodríguez Roisin^[4] a principios de este siglo (Tabla II). Esta definición se diferencia de la de Anthonisen en que le agrega a los elementos clínicos subjetivos, el modificador de requerir cambios en la terapia rutinaria. Es decir, la definición se hace operativa y así muy útil para medir eventos, particularmente útil en estudios de intervención u observacionales donde es posible hacerlo, sin tener el investigador que estar presente. Una vez más, así como sucedió con la definición de Anthonisen, el complemento clínico no ha sido utilizado y ninguna de las variables objetivas han sido requeridas para confirmar y darle especificidad al evento. El diagnóstico de E-EPOC, tanto en estudios académicos como en ensayos clínicos aleatorios, utiliza casi invariablemente esta definición, cuyo objetivo es medir los episodios de empeoramiento de la condición del paciente desde el estado estable que requiere un cambio en la medicación regular, y visitas al médico no programadas, al departamento de emergencias y/o admisiones hospitalarias.

Tabla I.
Definición de Exacerbación de EPOC

Síntomas		Variables
☐ Disnea (83%)		☐ Infección respiratoria alta en los últimos 5 días
☐ Esputo (82%)	Además, uno de los siguientes	☐ Aumento del 20% de la frecuencia basal cardiaca o respiratoria
☐ Tos (70%)		☐ Fiebre sin otra causa explicatoria
		☐ Sibilantes al examen físico

Tabla II.
Definición de Exacerbación de EPOC

Definición práctica

- ☐ Empeoramiento sostenido de la condición basal del paciente y de las variaciones diarias de los síntomas. El evento es agudo y condiciona un cambio en el tratamiento rutinario del paciente con EPOC.

Complemento clínico

- ☐ Aumento de la disnea
- ☐ Aumento del volumen y del color del esputo
- ☐ Tos
- ☐ Taquipnea
- ☐ Fiebre
- ☐ Taquicardia
- ☐ Confusión

Interesantemente, las primeras dos décadas de este siglo, se han caracterizado por el desarrollo y expansión de líneas guías para el manejo de muchas enfermedades, incluyendo la EPOC. Así, las dos definiciones clásicas han sido reducidas a su mínima expresión como se ve en la Tabla III y se asemejan mucho a la de Laennec enunciada hace más de 200 años^[5].

Reflexionando sobre la falta de especificidad en la definición de exacerbación, y aún más importante en la clasificación de la severidad de la misma, un grupo de autores expertos en la materia han propuesto una nueva definición y clasificación que incluya variables

clínicas y de laboratorio que sean no solo subjetivas, si no objetivamente medibles, para poder utilizarlas al momento del contacto con el paciente y así actuar en base a ellas con tratamientos adecuados a la severidad del episodio. Esta nueva aproximación ha sido llamada la definición de ROMA^[6].

Como se puede ver, la definición no solo incluye un periodo más allá del cual no se puede llamar una exacerbación (basado en estudios que han medido el periodo que toma el desarrollo del evento) con la adición de variables clínicas y de laboratorio medibles por médicos, enfermeras o terapeutas de otras ramas de la salud.

Tabla III.
Otras definiciones recientes de Exacerbaciones de EPOC

- ☐ “Episodios de aumento de los síntomas respiratorios, particularmente disnea, tos, volumen y/o decolorización del esputo”.

Wedzicha JA, Miravittles M, Hurst JR, et al. Management of COPD exacerbations: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. Eur Respir J 2017; 49: 1600791 [https://doi.org/10.1183/13993003.00791-2016].

- ☐ “Empeoramiento agudo de síntomas respiratorios que resulten en un aumento de la terapia usual del paciente con EPOC”.

<https://goldcopd.org> Accessed September 2021



Definición de ROMA

La exacerbación es un evento caracterizado por disnea y/o tos y expectoración que empeora sobre un tiempo máximo de 14 días.

El episodio se acompaña de aumento de la disnea, taquipnea y taquicardia debido a un aumento local y algunas veces sistémico de inflamación, causada por una infección, contaminación del ambiente, u otras injurias a las vías aéreas.

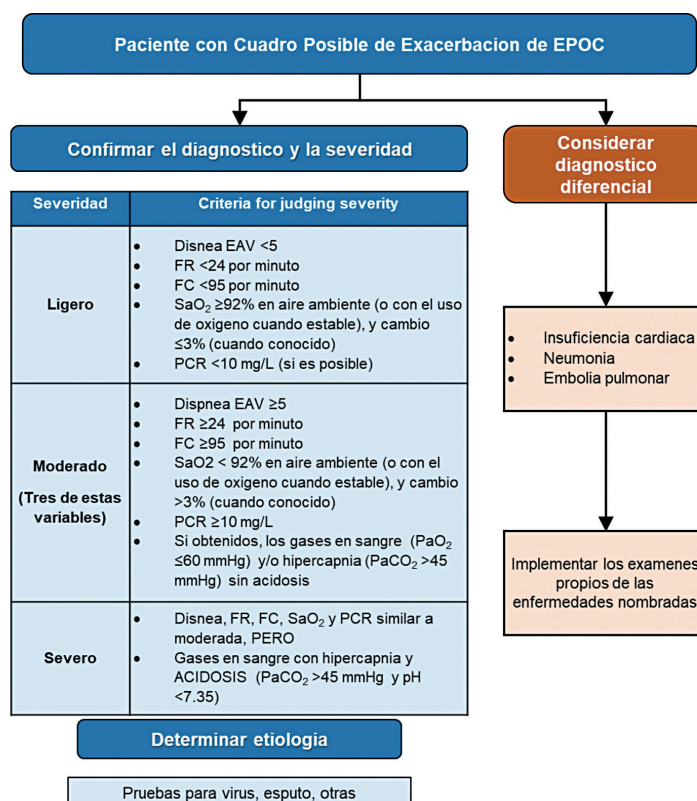
Abordaje Clínico

Ante un paciente que necesite ser atendido por lo que parece ser una exacerbación de EPOC, es conveniente tener un abordaje sistemático comprensivo. Para ello, los autores de la definición proponen un esquema práctico, recordando que las exacerbaciones pueden ser muy severas y requerir de una evaluación precisa y un tratamiento adecuado a su severidad.

1. Completar una historia confirmatoria de EPOC. Descartar otras enfermedades con descompensación aguda que puedan parecerse, tales como, pero no exclusivamente, la neumonía, la insuficiencia cardíaca o el embolismo pulmonar.
2. Medir la intensidad de la disnea, utilizando la escala analógica visual.
3. Cuantificar la frecuencia respiratoria y cardíaca. Evaluar el esputo en sus características y volumen. Valorar la dificultad respiratoria (uso de músculos accesorios de la ventilación) y presencia de sibilantes.
4. Medir la saturación de oxígeno y otras variables de laboratorio, incluyendo la proteína C reactiva, radiografía de tórax y en casos más severos gasometría en sangre.
5. Tomar muestras para determinar la causa (particularmente virus y/o bacterias).

Finalmente, la propuesta de ROMA establece utilizar las variables medidas en el momento de contacto, para así clasificar la severidad del evento como lo demuestra la Figura 1.

Figura 1. Abordaje y clasificación de la severidad de las exacerbaciones de EPOC



Clasificación de Severidad de las E-EPOC

Hasta el día de hoy, la severidad del evento se clasifica *post hoc*, basándose en el tipo de tratamiento implementado para su manejo. Así, un episodio se clasifica como ligero cuando solo necesita broncodilatadores utilizados como rescate. El evento es catalogado como moderado cuando requiere la utilización de corticosteroides o de antibióticos o una combinación de los dos medicamentos^[7]. Finalmente, se dice que el episodio es severo si el paciente tiene que ser atendido en emergencia o requiere hospitalización. Numéricamente hablando, todas ellas son cuantificadas como una exacerbación, cuando médicamente el pronóstico puede ser radicalmente diferente. En mi opinión, este es un problema que influye muchísimo en el significado de estos eventos y en el reporte de la severidad, en distintos sistemas de salud. Así, Calverley y asociados publicaron un trabajo donde revisaron la clasificación de las exacerbaciones en tres estudios multicéntricos distintos, llevado a cabo en más de 40 países de todos los continentes. Sobre un total de más de veinte mil pacientes, el número de exacerbaciones moderadas o severas era tres veces mayor en países de Europa occidental comparado con los países de Europa oriental^[8]. Aun cuando es imposible discernir la causa, es muy probable que países con distintos sistemas de salud y/o criterios de admisión diversos, influyan importantemente sobre la clasificación de episodios clínicamente iguales, pero geográficamente diversos.

Esta clasificación, de reciente publicación, ya ha sido validada en varios estudios completados fundamentalmente en pacientes evaluados en la emergencia de hospitales, o que hayan sido hospitalizados. En un primer estudio, la clasificación de severidad de ROMA se aplicó a una cohorte de 364 pacientes con EPOC hospitalizados en el Centro Médico de la Universidad de Maastricht. Se compararon las diferencias en la mortalidad hospitalaria, a 30 y 90 días entre E-EPOC leve, moderada y grave según la nueva clasificación. Además, los datos se estratificaron según las diferentes clases de gravedad y se compararon con respecto a las características clínicas generales de la enfermedad. A pesar de estar todos hospitalizados, y por consiguiente clasificados como exacerbaciones severas en la clasificación usual, un 14% de los pacientes tuvieron una EPOC leve por la clasificación de ROMA, un 56% serían moderados y un 36% de los pacientes serían clasificados como EPOC grave. La mortalidad hospitalaria en eventos leves, moderados y graves fue del 3,8%, 6,9% y 13,9%, respectivamente. La mayoría de los parámetros clínicos indicaron una condición significativamente peor en los pacientes clasificados

en el grupo grave, en comparación con los de los grupos leves o moderados. Los resultados de este estudio muestran que los criterios de ROMA recientemente propuestos pueden diferenciar entre eventos con diferentes tasas de mortalidad a corto plazo^[9].

En otro estudio de 740 pacientes evaluados en la emergencia de hospitales en Corea^[10], se comparó el desempeño de la Propuesta de ROMA con el de la puntuación del DECAF o los criterios GesEPOC 2021 para predecir el ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), necesidad de tratamiento con ventilación mecánica no invasiva (VNI) o invasiva (VMI), y mortalidad intrahospitalaria. Del total, se clasificaron según ROMA en: grupo leve (31%), moderado (59%) o grave (10%). El grupo grave tuvo una tasa más alta de ingreso a la UCI, requirió más VNI o VMI, y tuvo una mayor mortalidad hospitalaria que los grupos leve y moderado. El desempeño de la propuesta de ROMA fue significativamente mejor para el ingreso a la UCI [área bajo la curva operativa del receptor (AU-ROC) = 0,850 versus 0,736, $p = 0,004$] y necesidad de VNI o VMI (AU-ROC = 0,870 versus 0,770, $p = 0,004$) que el de los criterios GesEPOC 2021. En este estudio, no hubo diferencia entre la predicción de la mortalidad hospitalaria entre la propuesta de ROMA y la puntuación DECAF o criterios GesEPOC 2021. Los autores concluyeron que la propuesta de ROMA demostró excelente rendimiento para predecir el ingreso en UCI y necesidad de VNI o VMI y un aceptable desempeño para predecir la mortalidad hospitalaria.

Finalmente, en España, Crisafulli y colaboradores estudiaron 347 pacientes hospitalizados, de los cuales el 39% fueron categorizados como leves, el 31% como moderados y el 30% como graves usando la clasificación de ROMA^[11]. Aunque la mortalidad hospitalaria fue similar entre los grupos, los pacientes con EPOC grave presentaron un peor pronóstico durante el seguimiento.

El análisis multivariable de regresión de Cox mostró un mayor riesgo de muerte al año cuando los pacientes presentaban un grado grave (Riesgo, 1,99; IC 95%, 1,49-2,65) o moderado (Riesgo, 1,47; IC 95%, 1,10-1,97) en comparación con un grado leve. Los autores concluyeron que la clasificación de ROMA permite discriminar pacientes con peor pronóstico (grave o moderado) hasta un seguimiento de 3 años.

A pesar de estas publicaciones que sugieren validez en la clasificación al punto de contacto de la propuesta de ROMA, se necesitan datos prospectivos en pacientes con exacerbaciones más leves, para darle un mayor valor a esa interesante propuesta.

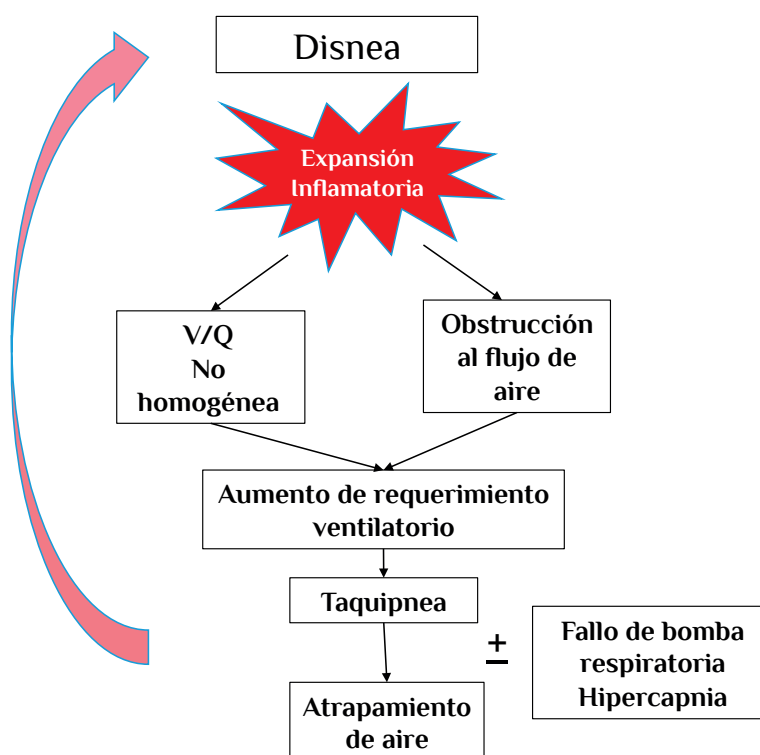
Patobiología de la exacerbación

La mayor parte de nuestro conocimiento sobre las exacerbaciones se ha basado, y todavía se basa, en episodios causados por infecciones, virales y/o bacterianas y exposición a contaminantes^[12]. La gran mayoría de la evidencia proviene casi invariablemente de personas mayores, ambulatorias, mayores de 65 años, exfumadores o fumadores actuales, con síntomas respiratorios crónicos de larga duración (5 a 10 años)^[13]. De hecho, estos episodios ocurren menos de una vez al año en la mayoría de los pacientes^[14]. Así que la evidencia de la que disponemos sobre su fisiopatología, impacto y manejo se refiere casi exclusivamente a este fenotipo de E-EPOC. Sin embargo, junto a los pocos estudios que se han realizado en el ámbito hospitalario^[15], es posible desarrollar un modelo conceptual que es útil para explicar la biología y fisiopatología de la exacerbación. En su mayoría, las exacerbaciones son eventos complejos asociados a un aumento de la inflamación de las vías respiratorias y un incremento en la producción de moco. Ello redundará en una disminución del calibre de las vías aéreas,

ya estrechas por la enfermedad obstructiva de base. Aunque la fuente principal del estado inflamatorio tiene lugar en las vías respiratorias, también se expande sistémicamente, como se ha documentado por la presencia casi universal de una elevación anormal de citosinas inflamatorias como la proteína C reactiva, el amiloide A sérico y las interleucinas 6 y 8^[16]. Las personas sienten malestar y algo de fiebre, que unida al aumento de la resistencia al flujo de aire inicia un ciclo vicioso caracterizado por el aumento de la ventilación y de la frecuencia respiratoria. Desafortunadamente, la dificultad para exhalar el aire inspirado, en la medida que el tiempo de exhalación se acorta, resulta en un marcado atrapamiento de gases, cambios que contribuyen al aumento de la disnea, el síntoma clave de una exacerbación. Si las demandas sobre el sistema respiratorio, comprometido ya de base, son mayores que la reserva ventilatoria, el resultado final puede ser un fallo de la bomba ventilatoria, caracterizada por niveles elevados de CO_2 en la sangre (hipercapnia). En los casos más graves, si no se asiste al paciente con soporte mecánico de la ventilación, puede ocurrir la muerte. La Figura 2 resume el círculo vicioso fisiopatológico que caracteriza una exacerbación de EPOC.

Figura 2.

Esquema resumiendo los cambios fisiopatológicos que ocurren en la evolución de una exacerbación de EPOC



Papel de las comorbilidades

Es importante recordar que en promedio, el paciente con EPOC sufre de otras 5 enfermedades crónicas, algunas de ellas capaces de inducir o agravar los síntomas respiratorios durante las exacerbaciones^[17]. Entre las afecciones que con frecuencia pueden imitar las exacerbaciones de la EPOC se incluyen la neumonía, neumotórax, embolia pulmonar, insuficiencia cardíaca descompensada y arritmias cardíacas. Es obvio, que el acoplamiento de una exacerbación de EPOC con descompensación de alguna de estas patologías, aumenta el riesgo de un peor desenlace. De hecho, varios estudios han demostrado que el riesgo de un evento cardiovascular aumenta unas diez veces en un paciente admitido por exacerbación de EPOC cuando se compara con el riesgo de pacientes que no exacerbaban^[18]. Además, los estudios demuestran que ese riesgo se mantiene elevado hasta por un año después del evento.

Eventos respiratorios que pueden imitar o agravar una E-EPOC

Para una excelente revisión de las comorbilidades que pueden simular o agravar una exacerbación de EPOC, una reciente publicación revisa el trabajo que llevó a la propuesta de ROMA^[19].

Neumonía

El primer diagnóstico diferencial desafiante es la neumonía. Los pacientes con EPOC tienen mayor riesgo de desarrollar neumonía, y la mayoría de los pacientes con EPOC de moderada a grave son tratados con esteroides inhalados que aumentan aún más el riesgo de la misma^[20]. Los pacientes con EPOC, con tos y esputo purulento a menudo presentan fiebre, taquicardia y taquipnea, todos ellos signos también de neumonía. Si bien el examen físico puede ayudar a confirmar o excluir la neumonía, es posible que se requieran investigaciones adicionales, especialmente una radiografía de tórax, o tal vez una tomografía computarizada, recuentos celulares totales y diferenciales de células sanguíneas y proteína C reactiva para aclarar el diagnóstico. Además, pueden ser de ayuda biomarcadores microbiológicos como la procalcitonina para identificar una causa bacteriana o mixta de la infección aguda. Es importante recordar que los pacientes con EPOC que desarrollan neumonía tienen un pronóstico peor que pacientes con exacerbaciones simples.

Asma

La otra comorbilidad bastante frecuente de la EPOC es el asma, y la presencia concomitante de asma y EPOC hace que el diagnóstico de E-EPOC sea particularmente desafiante, también porque el asma concomitante aumenta el riesgo de exacerbaciones de los pacientes con EPOC^[21]. Las exacerbaciones de EPOC en pacientes con asma concomitante a menudo son indistinguibles de las exacerbaciones del asma. Sin embargo, el tratamiento de ambos tipos de exacerbaciones es similar.

Eventos cardiovasculares

Entre las enfermedades crónicas más frecuentes que pueden descompensar o exacerbar a pacientes con EPOC se encuentran la insuficiencia cardíaca, las cardiopatías isquémicas y las arritmias. Si ya están diagnosticados y son clínicamente evidentes, pueden ser fáciles de reconocer, pero si son menos graves y no se reconocen, pueden requerir un estudio cardiológico cuidadoso que incluya biomarcadores como NT-BNP y troponina, electrocardiograma y/o ecocardiograma. Finalmente, las arritmias y particularmente la fibrilación auricular se asocian con un mayor riesgo de E-EPOC, y siempre se debe tener en cuenta el posible papel que contribuya al empeoramiento de la disnea.

Embolia pulmonar

Finalmente, un evento agudo que, aunque raro, debe considerarse particularmente en pacientes que presentan la E-EPOC grave de origen poco claro es el tromboembolismo pulmonar. Para su diagnóstico es necesario tener sospecha del mismo. Una evaluación dirigida registrando datos como la presencia de historia de trauma o edema y/o dolor en las piernas, presencia de cáncer subyacente, hemoptisis, taquicardia persistente o hipoxemia marcada. La presencia de estos hallazgos aunado a un valor sérico del dímero-D que esté elevado sugieren la presencia de este peligroso diagnóstico. Si existe sospecha, se ha de obtener una tomografía torácica con contraste, para confirmar el diagnóstico. También es de mucha ayuda hacer un ultrasonido del corazón, para evaluar compromiso del ventrículo derecho y/o de las venas de las extremidades inferiores para descartar la presencia de trombos en ellas. Dada la alta mortalidad del embolismo pulmonar en pacientes con EPOC, es importante su diagnóstico precoz.

Otros eventos que pueden imitar E-EPOC

El neumotórax espontáneo puede cursar con un aumento de la disnea que, en un paciente de riesgo o con EPOC conocida, podría atribuirse a una exacerbación de la enfermedad basal. Se puede decir lo mismo de los tumores mediastínicos o de la acumulación de líquido en el espacio pleural, como en el hemotórax. La mayoría de estos se diagnostican fácilmente mediante los signos auscultatorios y la evidencia de los hallazgos radiográficos apropiados, por parte de un médico atento.

Manejo del Episodio Agudo

Una vez confirmado el diagnóstico de una exacerbación de la EPOC, se debe ajustar la necesidad y el tipo de tratamiento a las características clínicas específicas del paciente. En función de la gravedad del paciente, producto de la severidad del EPOC subyacente y presencia de comorbilidades, la agudización se puede tratar en un ámbito ambulatorio u hospitalario. Las indicaciones de hospitalización son varias e incluyen los síntomas muy intensos, la presencia de taquipnea, hipoxemia, y/o confusión. Si los gases en sangre son obtenidos, la presencia de insuficiencia respiratoria aguda es una indicación para ser hospitalizados. Lo mismo se puede decir de la ausencia de respuesta al tratamiento farmacológico inicial, la presencia de comorbilidades graves y la ausencia de soporte en casa. Una vez decidido el ámbito de tratamiento, se inicia la terapia^[22].

Broncodilatadores

Lo esencial es iniciar tratamiento con agonistas β_2 de acción corta (SABA), asociados con anticolinérgicos de acción corta (SAMA); en algunos pacientes es posible hacerlo con cámara inhalatoria, pero en otros se hace necesario administrarlos mediante nebulización. Si se elige un nebulizador, es preferible que éste utilice aire ambiente en vez de oxígeno, para evitar el riesgo de hipercapnia por hipoventilación. Durante la agudización no es necesario interrumpir el tratamiento de base con broncodilatadores de acción prolongada, o si se han interrumpidos, se reinicien en cuanto sea posible. Recomendando que antes de dar el alta al paciente, se haga una revisión detallada del tratamiento base y se haga énfasis en el uso correcto de los broncodilatadores inhalados. Esta oportunidad es única, en el sentido de tener al paciente cerca y un poco más de tiempo para implementar educación individual.

Para los pacientes ambulatorios que no requieren una visita a la sala de emergencias ni ser hospitalizados, la mayoría de las guías sugieren un ciclo corto (5 días) de corticosteroides orales (evidencia de baja calidad). Si además el paciente presenta esputo de color verde o amarillo que sugiere una causa bacteriana, está indicada la administración de antibióticos (calidad de evidencia moderada). La selección del antibiótico debe basarse en los patrones de sensibilidad locales^[23].

Para los pacientes hospitalizados, si el paciente está hipoxémico se le administrará la concentración adecuada de oxígeno suplementario y se valorará el incremento del trabajo respiratorio o la alteración del intercambio de gases. La mayoría de las guías sugieren la administración de corticosteroides sistémicos^[23]. La vía de administración (oral o intravenosa) se basa en la capacidad del paciente para tolerar los medicamentos orales. Cualquiera que sea la ruta elegida, es importante no provocar una sobredosis de corticosteroides al paciente. Dosis equivalentes a 40 mg diarios de prednisona son suficientes para acelerar la resolución de la exacerbación (baja calidad de la evidencia). La administración de antibióticos a estos pacientes también depende del agente causal sospechado. La posibilidad de disponer de pruebas virales rápidas es útil para determinar la causa potencial de una exacerbación, mientras que la presencia de esputo purulento y el aislamiento de bacterias en cultivos apropiados ayuda a guiar la terapia con antibióticos. Además la selección de antibióticos específicos depende de la experiencia y conocimiento de los patrones de sensibilidad locales.

Para los pacientes hospitalizados con insuficiencia respiratoria hipercápnica aguda o aguda sobre crónica (caracterizada por hipercapnia y pH ácido en sangre), el uso de ventilación no invasiva (VNI) ha demostrado salvar vidas y ser una herramienta para prevenir problemas asociados con el inicio de ventilación mecánica invasiva. La mayoría de las guías apoyan esta intervención con recomendaciones fuertes.

Por último, vale la pena revisar las indicaciones de la rehabilitación pulmonar. La evidencia en este sentido es controvertida. En general, no es útil iniciar la rehabilitación pulmonar mientras el paciente esté en el hospital, ya que algunos datos sugieren que no hay beneficio de este inicio temprano^[24]. Por otro lado, la evidencia disponible sugiere que el inicio dentro de los 30 días aproximadamente después del alta hospitalaria se asocia con beneficios en los resultados^[25] (evidencia de muy baja calidad). Así que quizás lo prudente es esperar a dar el alta y una vez que el paciente está en casa estable, enlazarlo en rehabilitación pulmonar,

como parte de un programa general de prevención de exacerbaciones.

Lo que está muy claro es que las exacerbaciones moderadas ya son un presagio de malos resultados, incluido un mayor riesgo de futuras exacerbaciones y un empeoramiento de la calidad de vida y, por lo tanto, deben tomarse en serio. Peores aún, son aquellos episodios que derivan en la necesidad de ser ingresado. Los pacientes que entran en esa categoría tienen un peor pronóstico en el tiempo que los pacientes ingresados en el hospital debido a una infracción de miocardio^[26]. Por lo tanto, es importante que los pacientes con EPOC con exacerbaciones repetidas o que ingresan en el hospital sean seguidos de cerca y se implementen todas las terapias posibles que hayan demostrado un beneficio en este resultado, como veremos a continuación.

Prevención de exacerbaciones

Como hemos visto, las exacerbaciones de la EPOC son episodios muy importantes, con consecuencias graves para las personas que las sufran. Por ello es importantísimo tomarlas en serio y en lo posible prevenirlas en su totalidad. Aun cuando la mayoría de las guías del manejo de la EPOC sugieren un manejo en general reactivo, es decir intervenir solo cuando se documenten estos episodios, en esta revisión voy a sugerir ser mucho más proactivo y tratar a las personas con EPOC lo más activamente posible para la prevención de estos eventos^[27]. Mi objetivo es que nunca presenten una exacerbación. Así que veamos.

Cesación del Hábito Tabáquico y Vacunación

Cerca del 35% de los pacientes con EPOC siguen fumando independientemente de tener exacerbaciones, lo cual tiene consecuencias muy negativas para el pronóstico y la progresión de la enfermedad de base. De allí, que debe ofrecerse ayuda y tratamiento para dejar de fumar a todos los pacientes. De ser posible, asegurarse que el paciente pueda acceder a un programa de cesación del tabaquismo.

Se recomienda la vacunación para la gripe, la infección neumocócica, la COVID-19 y la tos ferina. Todas ellas de importancia extrema en pacientes con EPOC. Si todas esas enfermedades pueden causar estragos

en personas mayores sin enfermedad basal, mucho más será el riesgo para personas con EPOC. Es obligación recomendarlas para todo paciente con EPOC. Adicionalmente, se recomienda la vacuna contra el herpes zóster, enfermedad que ocurre con frecuencia en personas mayores de 60 años y sobre todo si están utilizando corticosteroides^[22].

Tratamiento Farmacológico

Para iniciar y modificar la terapia farmacológica es importante considerar varios marcadores clínicos del compromiso de un paciente. Primero, determinar la capacidad física y cognitiva del paciente para manejar los dispositivos inhaladores, porque el mejor medicamento es el que alcanza su lugar de acción, y muchos pacientes tienen dificultades para utilizar correctamente los inhaladores. En segundo lugar, es importante determinar la gravedad de la limitación del flujo aéreo porque se relaciona con el pronóstico y proporciona a los cuidadores marcadores objetivos de la progresión de la enfermedad. En tercer lugar, cuantificar el grado de compromiso del dominio perceptivo. Esto se puede hacer con la prueba de evaluación de la EPOC (CAT) o con la escala de disnea modificada del *Medical Research Council* (mMRC). Valores superiores a 10 en el primero, o superiores a 2 en el segundo indican un compromiso más importante^[28] y junto con las mediciones de la función pulmonar, pueden ayudar a establecer el pronóstico y la necesidad de ajustar la terapia. Cuarto, revisar el recuento de eosinófilos en sangre porque los datos de varios ensayos clínicos documentan una relación directa entre las células de eosinófilos en sangre y riesgo/beneficio de los corticosteroides inhalados (CI) cuando el recuento es > 100 células/microlitro. Finalmente, la historia previa de exacerbaciones de la EPOC ayuda a determinar el riesgo futuro de ocurrencia del evento. Aunque no hay un acuerdo total, parece que dos o más episodios/año que requieran atención médica ambulatoria, o más importante, un ingreso hospitalario, son indicadores de un compromiso más grave que precisa una mejor optimización de la terapia farmacológica.

Como he dicho, considero que tiene poco sentido esperar a una agudización que lleve a la hospitalización para iniciar la mejor terapia disponible, porque está demostrado que un solo ingreso por una agudización de la EPOC inicia una serie de ellas que van aumentando en ritmo y gravedad. En una gran base de datos de Canadá, el 50% de los pacientes ingresados por tal evento murieron en un período de 3,6 años, un pro-

nóstico que no es tan diferente al de los pacientes ingresados en un hospital debido a un infarto de miocardio^[26].

En pacientes que tienen EPOC con obstrucción moderada o grave del flujo aéreo recomendando prescribir una combinación de un broncodilatador anti-muscarínico de acción prolongada (LAMA) en unión a un β_2 de acción prolongada (LABA) en monoterapia para obtener máxima broncodilatación, deflación de cualquier grado de atrapamiento de aire y así prevenir futuras exacerbaciones.

Los datos de varios ensayos clínicos documentan una relación directa entre el recuento de células eosinófilas en sangre y el beneficio del tratamiento con CI cuando el recuento es > 100 células/microlitro^[29]. Esto me lleva a proponer que es hora de repensar nuestro enfoque para el inicio de CI. Proponemos que en pacientes con enfermedad sintomática que tienen recuentos de eosinófilos superiores a 100 células/microlitro, se recomiende la terapia triple antes de que se produzca cualquier hospitalización o varias exacerbaciones moderadas. Esto es particularmente cierto si hay antecedentes de exacerbaciones leves. Este enfoque proactivo está respaldado por la literatura, ya que se ha demostrado que la adición de CI a LABA en los ensayos evitó exacerbaciones y hospitalizaciones en pacientes sin antecedentes de exacerbaciones previas en comparación con placebo. Es importante destacar que, posteriormente, en otro gran estudio (KRONOS), el 73% de los pacientes inscritos no tenían antecedentes de exacerbaciones, a pesar de lo cual la triple terapia con LAMA/LABA/CI previno las exacerbaciones moderadas/graves en comparación con los grupos CI/LABA o LAMA/LABA^[27].

Para los pacientes que tienen EPOC con obstrucción del flujo aéreo de moderada a muy grave y exacerbaciones a pesar de la terapia inhalada óptima, sugerimos el tratamiento con un antibiótico macrólido para prevenir futuras exacerbaciones. En estos mismos pacientes, que por alguna razón no son candidatos a utilizar macrólidos y que adicionalmente tengan síntomas de bronquitis crónica y hayan tenido exacerbaciones a pesar de la terapia inhalada óptima con broncodilatadores, sugerimos considerar el tratamiento con roflumilast como una posible alternativa válida.

El advenimiento de biológicos en la EPOC puede ser prometedor para los pacientes que con un tratamiento médico máximo continúan exacerbando y tienen una firma Th2 creciente caracterizada por un recuento alto de eosinófilos en sangre. De hecho, dos

ensayos clínicos utilizando dupilumab en pacientes con exacerbaciones refractarias a pesar de estar recibiendo terapia óptima para su EPOC y que además tenían cuentas de eosinófilos en sangre mayores a 300 células por milímetro cúbico, se beneficiaron con una disminución de las exacerbaciones, comparados con pacientes randomizados a recibir placebo. También, en otro estudio, hubo beneficios en la frecuencia de exacerbaciones en pacientes que recibieron el biológico itepekimab que bloquea la interleucina 33 en pacientes con EPOC, no fumadores. Pronto tendremos información de otros medicamentos biológicos novedosos que se están desarrollando y probando^[27].

Conclusión

Los últimos 200 años, cuando Laennec por primera vez destacó la importancia de los eventos agudos en el curso natural de lo que hoy llamamos EPOC, han visto una evolución significativa de lo que sabemos sobre estas exacerbaciones. Hemos entendido sus causas biológicas, adentrado en la inflamación aguda local y sistémica como elemento central, medible mediante ciertas citosinas séricas. Hoy entendemos que el aumento de la ventilación, en un paciente con una reserva ventilatoria limitada lleva al atrapamiento de aire, que incide en el aumento de la disnea y que este círculo vicioso puede llegar a causar insuficiencia ventilatoria. Hemos aprendido a utilizar el soporte ventilatorio en estos casos y con ello salvar vidas. Asimismo, hemos desarrollado fármacos más efectivos, potentes y seguros. La prevención de estos eventos es la diana para el futuro cercano mediante la cesación del tabaquismo, mejoramiento del aire ambiental, una vida más saludable y el desarrollo de vacunas y fármacos más eficaces. Por ello tengo fe en el futuro y es posible concluir que aun cuando el reto todavía está allí, lo mejor está por venir.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] R Laennec. A treatise on the diseases of the chest. London: T. Underwood, and C. Underwood, 1821.
- [2] Celli BR, Barnes PJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2007;29(6):1224-38. DOI: 10.1183/09031936.00109906.
- [3] Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987;106(2):196-204.

- [4] Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest* 2000;117(5 Suppl 2):398S-401S.
- [5] Wedzicha JA, Calverley PMA, Albert RK, et al. Prevention of COPD exacerbations: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J* 2017;50(3). DOI: 10.1183/13993003.02265-2016.
- [6] Celli BR, Fabbri LM, Aaron SD, et al. An Updated Definition and Severity Classification of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations: The Rome Proposal. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;204(11):1251-1258. DOI: 10.1164/rccm.202108-1819PP.
- [7] Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report: GOLD Executive Summary. *Arch Bronconeumol* 2017;53(3):128-149. DOI: 10.1016/j.arbres.2017.02.001.
- [8] Calverley PMA, Martinez FJ, Vestbo J, et al. International Differences in the Frequency of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations Reported in Three Clinical Trials. *Am J Respir Crit Care Med* 2022;206(1):25-33. DOI: 10.1164/rccm.202111-2630OC.
- [9] Reumkens C, Endres A, Simons SO, Savelkoul PHM, Sprooten RTM, Franssen FME. Application of the Rome severity classification of COPD exacerbations in a real-world cohort of hospitalised patients. *ERJ Open Res* 2023;9(3). DOI: 10.1183/23120541.00569-2022.
- [10] Lee HJ, Lee JK, Park TY, Heo EY, Kim DK, Lee HW. Validation of the Rome proposal for severity of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Ther Adv Respir Dis* 2023;17:17534666231172917. DOI: 10.1177/17534666231172917.
- [11] Crisafulli E, Sartori G, Huerta A, et al. Association Between Rome Classification Among Hospitalized Patients With COPD Exacerbations and Short-Term and Intermediate-Term Outcomes. *Chest* 2023;164(6):1422-1433. DOI: 10.1016/j.chest.2023.07.021.
- [12] Papi A, Bellettato CM, Braccioni F, et al. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173(10):1114-21. DOI: 10.1164/rccm.200506-859OC.
- [13] Wedzicha JA, Seemungal TA. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet* 2007;370(9589):786-96. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61382-8.
- [14] Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010;363(12):1128-38.
- [15] Pinto-Plata VM, Livnat G, Girish M, et al. Systemic cytokines, clinical and physiological changes in patients hospitalized for exacerbation of COPD. *Chest* 2007;131(1):37-43. DOI: 10.1378/chest.06-0668.
- [16] Bozinovski S, Hutchinson A, Thompson M, et al. Serum amyloid A is a biomarker of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177(3):269-78.
- [17] Fabbri LM, Celli BR, Agusti A, et al. COPD and multimorbidity: recognising and addressing a syndemic occurrence. *The Lancet Respiratory medicine* 2023. DOI: 10.1016/S2213-2600(23)00261-8.
- [18] Kunisaki KM, Dransfield MT, Anderson JA, et al. Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Cardiac Events. A Post Hoc Cohort Analysis from the SUMMIT Randomized Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2018;198(1):51-57. DOI: 10.1164/rccm.201711-2239OC.
- [19] Celli BR, Fabbri LM, Aaron SD, et al. Differential Diagnosis of Suspected Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations in the Acute Care Setting: Best Practice. *Am J Respir Crit Care Med* 2023;207(9):1134-1144. DOI: 10.1164/rccm.202209-1795CI.
- [20] Crim C, Calverley PMA, Anderson JA, et al. Pneumonia risk with inhaled fluticasone furoate and vilanterol in COPD patients with moderate airflow limitation: The SUMMIT trial. *Respir Med* 2017;131:27-34. DOI: 10.1016/j.rmed.2017.07.060.
- [21] Postma DS, Rabe KF. The Asthma-COPD Overlap Syndrome. *N Engl J Med* 2015;373(13):1241-9. DOI: 10.1056/NEJMr1411863.
- [22] Agusti A, Celli BR, Criner GJ, et al. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 Report: GOLD Executive Summary. *Respirology* 2023. DOI: 10.1111/resp.14486.
- [23] Wedzicha JAEC-C, Miravittles M, Hurst JR, et al. Management of COPD exacerbations: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J* 2017;49(3). DOI: 10.1183/13993003.00791-2016.
- [24] Agusti A, Ambrosino N, Blackstock F, et al. COPD: Providing the right treatment for the right patient at the right time. *Respir Med* 2023;207:107041. DOI: 10.1016/j.rmed.2022.107041.
- [25] Stefan MS, Pekow PS, Priya A, et al. Association between Initiation of Pulmonary Rehabilitation and Rehospitalizations in Patients Hospitalized with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;204(9):1015-1023. DOI: 10.1164/rccm.202012-4389OC.
- [26] Suissa S, Dell'Aniello S, Ernst P. Long-term natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. *Thorax* 2012;67(11):957-63. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-201518.
- [27] Celli B, Vestbo J. Simplifying pharmacotherapy for patients with COPD: a viewpoint. *Eur Respir J* 2023;62(2). DOI: 10.1183/13993003.00115-2023.

[28] Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J* 2009;34(3):648-54.

[29] Singh D, Agusti A, Martinez FJ, et al. Blood Eosinophils and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Science Committee 2022 Review. *Am J Respir Crit Care Med* 2022;206(1):17-24. DOI: 10.1164/rccm.202201-0209PP.

Radón y cáncer pulmonar

ALBERTO RUANO-RAVIÑA

LUCÍA MARTÍN-GISBERT

RESUMEN

El cáncer de pulmón es el tumor que más muertes produce en España, responsable de 23.000 fallecidos en 2022. El principal factor de riesgo del cáncer de pulmón es el consumo de tabaco, aunque también están bien estudiados otros factores de riesgo modificables, como la exposición a radón interior, la contaminación ambiental o la ocupación.

La inhalación de gas radón expone a los pulmones a radiación alfa altamente ionizante. Los primeros estudios que vinculaban la exposición a radón y el cáncer de pulmón fueron en cohortes de mineros. Más adelante, en el 2005 se publicaron los resultados de un análisis colaborativo de 13 estudios europeos en población general que sumaban un total de 7.000 casos de cáncer de pulmón y 14.000 controles y donde se observó un aumento del riesgo de cáncer de pulmón del 16% por cada incremento de 100 Bq/m³ de concentración de radón en el hogar. Por ello, la OMS en 2009 propone proteger a la población de este carcinógeno con un nivel de referencia de entre 100 y 300 Bq/m³. En España, la distribución de radón es muy heterogénea ya que sus niveles dependen del tipo de suelo y la calidad del aislamiento de los edificios, siendo los suelos graníticos del noroeste de la península los que más potencial de radón tienen. Para proteger a los trabajadores de la exposición a radón, entrará en vigor en junio de 2024 una regulación actualizada frente a radiaciones ionizantes que implica la medición de radón en todos los puestos de trabajo en planta baja o bajo rasante de municipios con alto potencial de radón, y obliga a tomar medidas de mitigación en caso de que se superen los 300 Bq/m³.

Palabras Clave: radón, radiación ionizante, cáncer de pulmón, salud ambiental.

Alberto Ruano-Raviña^{1,2,3,4}

Lucía Martín-Gisbert^{1,2}

¹ Área de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España

² Laboratorio de Radón de Galicia, CRETUS, Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España

³ Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela - IDIS, Santiago de Compostela, España.

⁴ CIBER en Epidemiología y Salud Pública/CIBERESP, Madrid, España.

alberto.ruano@usc.es

Epidemiología y factores de riesgo del cáncer de pulmón

El cáncer de pulmón es el tumor que más muertes causa a nivel mundial en la actualidad. Si bien no es el más frecuente, sí es el que más mortalidad produce, tanto en hombres como en mujeres^[1], con un 18% de todas las muertes por cáncer. En España es también el tumor que más muertes produce considerando ambos sexos de forma conjunta, con casi 23.000 fallecidos en 2022, ocupando la primera causa de muerte por cáncer en hombres y la segunda en mujeres tras el cáncer de mama^[2]. La tendencia del cáncer de pulmón presenta patrones divergentes en función del sexo. Mientras en varones la tasa de incidencia lleva descendiendo de forma continua en los últimos 30 años, en mujeres está aumentando de forma continuada desde antes del año 2000. Se espera que entre 2025-2026 el cáncer de pulmón supere al cáncer de mama como primera causa de muerte por cáncer en las mujeres españolas.

La supervivencia del cáncer de pulmón sigue siendo baja, situándose en torno al 20% a los cinco años del diagnóstico, debido fundamentalmente a que la mayor parte de los casos son diagnosticados en estadios avanzados. Sin embargo, se están haciendo importantes progresos en la supervivencia en subgrupos específicos de pacientes que responden a tratamientos dirigidos o bien a inmunoterapia.

El cáncer de pulmón es una enfermedad multifactorial y podemos clasificar sus factores de riesgo en intrínsecos o no modificables y extrínsecos o modificables^[3]. Entre los primeros encontramos la edad, los antecedentes familiares de cáncer de pulmón, enfermedades respiratorias previas y el sexo que es una cuestión que se debate, particularmente si las mujeres pueden ser más susceptibles que los hombres a desarrollar cáncer de pulmón. En cuanto a los factores de riesgo extrínsecos destaca sobre todo el consumo de tabaco, la exposición a radón residencial, la contaminación ambiental y la ocupación. Estudios recientes han observado que la realización de actividades de tiempo libre que implican la exposición a carcinógenos también aumenta el riesgo de cáncer de pulmón^[4,5]. Estas actividades serían bricolaje, modelismo, pintura artística o restauración de muebles.

¿Qué es el radón?

El gas radón es incoloro, inodoro e insípido y procede de la descomposición de la cadena radioactiva cuyo

elemento de cabecera es el uranio 238. Con el paso del tiempo, este uranio se va desintegrando en otros elementos y uno de ellos es el radón 222, conocido habitualmente como radón, y al que nos referiremos de aquí en adelante. Hay otros isótopos de radón menos conocidos (torón y actinón), pero el radón 222 supone el 80% de todo el radón en la naturaleza y desde un punto de vista de salud pública es el más relevante. Este radón 222 tiene una vida media de 3,8 días y en sí mismo no es peligroso para la salud, pues la mayor parte se inhala y exhala, con lo que la emisión de partículas alfa radioactivas en el árbol broncopulmonar es mínima por ese largo período de semidesintegración comparado con la fracción de tiempo durante la cual inspiramos y exhalamos. El problema fundamental reside en los denominados descendientes de vida media corta, isótopos de polonio en los que se transforma el radón, que tienen una vida media de milisegundos en algunos casos y que al transformarse en otros elementos liberan también radiación alfa. De hecho, estos descendientes ya no son gaseosos, sino sólidos, y pueden adherirse a partículas en suspensión y quedar retenidos en zonas distales de los pulmones liberando radiación alfa de forma permanente. La mayor parte de la radiación que van a recibir los pulmones procede precisamente de estos descendientes de vida media corta.

Debe recordarse que la radiación alfa, si bien es poco penetrante (no es capaz de atravesar un folio), es enormemente energética, pues libera toda su energía en un espacio de micrómetros, de ahí su elevado poder de ionización. Por esta razón, en aquellos lugares interiores donde la concentración de radón es elevada, las personas que vivan o trabajen en ellos recibirán un bombardeo radioactivo intenso que puede durar décadas y aumentar su riesgo de cáncer de pulmón a través de diversos mecanismos que luego se comentarán.

El radón, al ser un gas, asciende desde las rocas de la corteza terrestre hacia la superficie y puede penetrar en los espacios interiores, sean éstos viviendas o lugares de trabajo a través de grietas, fisuras, juntas mal selladas en la parte inferior de la vivienda y desde ahí difundir al resto de estancias de la edificación^[6].

La concentración de radón en espacios interiores dependerá de varios aspectos, que pueden clasificarse en dos grandes grupos: 1) el potencial geogénico de la zona donde se asiente la edificación y, 2) el grado de aislamiento del subsuelo y el uso de dicha edificación. En general, la probabilidad de que una edificación tenga una mayor concentración de radón dependerá del contenido en uranio 238 de las rocas del subsuelo. Así,

Figura 1.

Imagen de un cartel ubicado en la entrada a una mina subterránea en Connecticut (EEUU) donde se alerta de que la exposición a radón a largo plazo tiene consecuencias peligrosas para la salud.



Fuente: foto de Alberto Ruano-Raviña

mientras que todas las rocas contienen ciertas cantidades de este elemento, su concentración es muy variable. Por tanto, habrá grandes diferencias en el potencial geogénico de un país o territorio por la composición variable del sustrato geológico. A continuación, tenemos el grado de aislamiento del subsuelo. Si este aislamiento es adecuado, a través de diferentes soluciones constructivas, podemos tener viviendas con bajas concentraciones de radón incluso cuando estén localizadas en zonas con alto potencial geogénico. Esto también es posible si las viviendas contienen soluciones eficientes o incluso si los ocupantes realizan una ventilación adecuada (siempre es preferible una ventilación forzada que una ventilación natural). Todo ello significa que puede haber viviendas en zonas de bajo potencial de radón pero que tengan una concentración elevada simplemente por el hecho de que no existe ninguna ventilación y por tanto el poco radón que emana desde el subsuelo se va acumulando paulatinamente en el espacio interior. En general, el material de construcción emite poco radón, incluso aunque estemos hablando de edificios de granito (roca que contiene grandes cantidades de uranio). Estudios realizados indican que, como mucho el material interior contribuirá en un 20% a la concentración de radón. Existe la salvedad de viviendas o edificios anti-

guos, que sí tienen tendencia a tener concentraciones elevadas de radón, en general por un mal aislamiento del subsuelo y peor ventilación que edificios más modernos del mismo material^[7].

Radón y cáncer de pulmón. Estudios epidemiológicos

La evidencia científica que asocia la exposición a gas radón con el riesgo de cáncer de pulmón es apabullante. Los primeros estudios se realizaron en mineros, ya que en las minas la presencia de gas radón es muy elevada. Estudios realizados en diferentes países y en minas de diversos materiales observaron una relación directa entre la mayor exposición a radón y el riesgo de cáncer de pulmón, no observándose dicha asociación para otros tumores. La mayor parte de estas investigaciones se realizaron en las décadas de 1980 y 1990, pero se han seguido publicando resultados con un mayor seguimiento de estos mineros^[8-11]. Como consecuencia de varios de estos estudios, se publicó en 1999 por parte de la Academia Nacional de Ciencias de Estados Unidos el informe *Biologic Exposure to Ionizing Radiations VI* (conocido como BEIR VI) donde

tomando los estudios realizados en mineros y a través de diversas asunciones y modelización estadística se concluía que el riesgo de cáncer de pulmón de la población general asociado a la exposición a radón en las viviendas seguía un modelo dosis-respuesta^[12].

Posteriormente, a finales del siglo pasado se comenzaron a realizar estudios en población general, con un diseño de casos y controles, consistentes en colocar un detector de radón en las viviendas de los sujetos con cáncer de pulmón y en sujetos sin él, para posteriormente comparar la concentración de radón entre ambos grupos. Estos estudios se realizaron en diferentes lugares del mundo, también en España, concretamente en Galicia. La mayoría de ellos observó una asociación entre la concentración de radón residencial y el riesgo de cáncer de pulmón, aunque la mayoría de investigaciones incluyeron fundamentalmente sujetos fumadores y exfumadores^[13-15]. A medida que la evidencia científica se iba acumulando, en 2003 comenzó un estudio que recopilaba información individual de 13 estudios de casos y controles europeos, lo que implicó la cesión de datos de los investigadores principales de dichos estudios a la Universidad de Oxford, a la que pertenecía la investigadora principal. Los resultados finales de esta investigación se publicaron en 2005 en el *British Medical Journal* y el estudio tuvo una importante repercusión, ya que implicó el análisis conjunto de más de 7.000 pacientes con cáncer de pulmón y más de 14.000 controles. Los resultados indicaron que existía una asociación lineal de tipo dosis-respuesta y que por cada 100 Bq/m³ que aumentaba la concentración de radón en el hogar, el riesgo de cáncer de pulmón aumentaba en un 16%^[16]. Otro resultado relevante es que se descartaba la existencia de una posible concentración umbral de radón, por la que el riesgo apareciese sólo a partir de ciertos niveles. Estos resultados llevaron a la Organización Mundial de la Salud a comenzar el *International Radon Project* en 2006, que culminó con la publicación del *WHO Handbook on Indoor Radon* o Manual sobre radón de la Organización Mundial de la Salud^[6]. En este documento se actualiza la evidencia científica sobre el radón y se proponen una serie de actuaciones y recomendaciones sobre este gas. Los mensajes principales son que se debería tender a una concentración ideal, que no debería ser sobrepasada, de 100 Bq/m³ y en ningún caso deberían superarse los 300 Bq/m³, instando a todos los países a que se establezca esta concentración como límite. Por otro lado, también se indica que el radón produce exclusivamente cáncer pulmonar y que no parece haber relación con otras enfermedades.

Este informe a su vez ha tenido un enorme impacto en la legislación europea. Así, en enero de 2014 se pu-

blica la Directiva Europea para la Protección frente a las Radiaciones Ionizantes, trasladando esta evidencia científica a las políticas de salud pública, donde se establece que todos los estados de la Unión Europea deben establecer un límite de exposición de 300 Bq/m³ tanto para viviendas como para puestos de trabajo, y que este mandato debe ser incluido en la legislación estatal de todos los estados antes de febrero de 2018^[17]. España finalmente ha traspuesto esta directiva en su totalidad en diciembre de 2022 con la publicación de un Real Decreto sobre protección de los trabajadores en el ámbito laboral^[18].

España es posiblemente uno de los países europeos que más evidencia científica ha generado en la relación entre radón y cáncer de pulmón. El primer estudio de casos y controles se realizó en el área sanitaria de Santiago de Compostela entre 1992 y 1994 e incluyó 163 casos y 241 controles^[15]. Este estudio fue continuado por otra investigación realizada en las áreas sanitarias de Santiago de Compostela y Ourense, que en este caso incluyó unos 450 casos y 550 controles^[19]. Ambos estudios observaron una asociación estadísticamente significativa entre radón y cáncer de pulmón, y además que la exposición a radón a concentraciones inferiores a las que se consideraban seguras aumentaba el riesgo de cáncer de pulmón, ya que se observó un efecto estadísticamente significativo a partir de los 50 Bq/m³. Además, ambos estudios también observaron una importante interacción de tipo submultiplicativo entre la exposición a radón y el consumo de tabaco en el riesgo de cáncer de pulmón, por la que un sujeto gran fumador expuesto a radón tendría un riesgo de cáncer de pulmón superior al de la suma de los riesgos debidos al consumo de tabaco o a la exposición a radón por separado. Posteriormente, se han realizado estudios específicos donde se ha analizado el efecto del radón en el riesgo de cáncer de pulmón en sujetos nunca fumadores (con más de 500 casos nunca fumadores incluidos) y en el cáncer de pulmón microcítico. En el estudio realizado en nunca fumadores, se observó de nuevo que existía riesgo debido a la exposición a radón residencial, aunque en este caso dicho riesgo aparecía a concentraciones superiores a los 200 Bq/m³, aunque también tenía una asociación lineal y estadísticamente significativa^[20]. En el estudio sobre cáncer de pulmón microcítico se incluyeron más de 400 casos, y de nuevo se observó una asociación estadísticamente significativa entre radón y cáncer de célula pequeña^[21]. Finalmente, se realizó un último estudio, pero en este caso con el objetivo de valorar si la exposición a radón tenía alguna influencia en la supervivencia del cáncer de pulmón en sujetos nunca fumadores. Los resultados obtenidos indicaron, por

primera vez en la literatura, que existía una asociación positiva entre presentar una mayor concentración de radón en la vivienda con una menor supervivencia por cáncer de pulmón en sujetos nunca fumadores. Estos resultados fueron ajustados por los tratamientos que habían recibido estos pacientes y las diferencias estadísticamente significativas se observaron tanto a los tres como a los cinco años del diagnóstico^[22].

Radón, otros tumores y otras patologías no neoplásicas

La exposición a radón no produce otras patologías diferentes al cáncer de pulmón según la OMS^[6]. Sin embargo, existen numerosos estudios que han analizado este posible efecto en diferentes localizaciones tumorales u otras enfermedades no neoplásicas. Así, existen investigaciones donde se ha vinculado la exposición a radón residencial con los tumores cerebrales, leucemias, cánceres orales o de faringe, cáncer de piel o melanoma, aunque los resultados no son concluyentes^[23-30]. Existen estudios que han tratado de asociar el radón en aguas de bebida (fundamentalmente de pozos) con tumores genitourinarios, sin llegar a alcanzar

ninguna asociación^[31]. Sin embargo, debe destacarse que la mayor parte de estos estudios han analizado esta asociación empleando modelos ecológicos donde la concentración de radón no se ha medido directamente en las viviendas de los participantes, sino que se ha extrapolado a partir de la concentración media a nivel municipal o de condado o en otros casos ha tratado de predecirse a través de diferentes modelizaciones estadísticas. Esto, dada la enorme variabilidad en la concentración de radón, que puede tener concentraciones diferentes incluso entre viviendas adyacentes, es una limitación muy importante.

Existen también investigaciones que tratan de vincular la exposición a radón con otras enfermedades no neoplásicas, como es el caso de enfermedad cardiovascular o incluso cerebrovascular^[32]. En estos casos, la plausibilidad biológica es más difícil de obtener, ya que la radiación alfa necesitaría ser distribuida al organismo desde el torrente sanguíneo y la dosis recibida por cualquier otro órgano será siempre bastante menor de la que reciban los pulmones.

Finalmente, hay estudios que han analizado el posible efecto del radón en la aparición de enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Los primeros estudios se realizaron, de nuevo empleando una asociación

Figura 2.

Detector pasivo (*alfa-track*) de radón colocado sobre un ejemplar del Mapa de Radón de Galicia; ambos del Laboratorio de Radón de Galicia (Universidad de Santiago de Compostela)



Fuente: foto de Lucía Martín-Gisbert

ecológica, en sujetos del *Cancer Prevention Study II*, observándose que existía una mayor mortalidad por EPOC en los sujetos que residían en zonas con mayor exposición a radón^[33]. Otros estudios, también de naturaleza ecológica han observado que podría existir cierta asociación entre prevalencia de EPOC y exposición a radón en municipios gallegos^[34]. La Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) financió un estudio con la finalidad de analizar esta asociación, pero con mediciones de carácter individual. En esta investigación se incluyeron 189 casos y cerca de 900 controles, no observándose asociación, pero sí ciertos indicios de modificación de efecto en los fumadores, de forma que los sujetos fumadores y con mayor exposición a radón en su domicilio podrían aumentar su riesgo de EPOC^[35]. Para tener una mejor aproximación a esta posible relación, en el año 2020 el Instituto de Salud Carlos III financió un proyecto de casos y controles cuyo objetivo principal era analizar la exposición a radón residencial y EPOC en sujetos nunca fumadores. Para ello participaron 7 hospitales de varias Comunidades Autónomas que estuvieron reclutando casos durante 3 años. A todos los sujetos se les colocó un detector de radón en su domicilio durante tres meses. Los resultados preliminares indican que la exposición a radón podría aumentar, de forma significativa, el riesgo de EPOC en aquellos sujetos nunca fumadores que han vivido más de 40 años en su domicilio y que han estado expuestos a más de 300 Bq/m³ en comparación con sujetos que tienen menos de 100 Bq/m³ en su vivienda. Este es el primer estudio que ha analizado el efecto de la exposición a radón en sujetos nunca fumadores con EPOC y que además ha medido de forma individual la concentración de radón a nivel domiciliario.

Mecanismos moleculares de actuación del radón en el cáncer de pulmón

En la actualidad se desconoce el mecanismo molecular específico de actuación del radón en la carcinogénesis del cáncer pulmonar. Existen varias hipótesis que implicarían alteraciones en el gen supresor de tumores p53^[36,37], a través de cierta modulación del efecto en genes de susceptibilidad de cáncer de pulmón, a través de mutaciones en genes reparadores del DNA, y concretamente de las vías BER y NER^[38,39] y también existe cierta evidencia que ha asociado a la exposición a radón con mutaciones en *driver genes* de cáncer de pulmón como EGFR o con la traslocación ALK que puede predecir la respuesta a ciertos tratamientos^[40,41]. A pesar de estas hipótesis, ninguna

de ellas ha aportado una explicación concluyente. Hay que destacar que la radiación alfa no necesita penetrar directamente en las células para generar un efecto en su interior, pues éstas pueden reaccionar a su cercanía a través de los receptores de membrana y enviar señales al interior de la misma.

Distribución de radón en España

La distribución de radón a nivel nacional es muy heterogénea y está principalmente asociada al sustrato geológico. Aquellas zonas que tienen una composición de las rocas de la corteza terrestre rica en uranio 238 serán aquellas en donde habrá una mayor predisposición a tener viviendas o puestos de trabajo con elevadas concentraciones de radón. En este caso, esas zonas se corresponden a aquellas con elevada presencia de granito y por ello las zonas de España en donde va a haber más viviendas expuestas a concentraciones elevadas serán Galicia, Extremadura, Norte de la Comunidad de Madrid y Sur y Oeste de Castilla y León, junto con otras zonas geográficas menos extensas. Según el Mapa de Radón de España del Consejo de Seguridad Nuclear, basado en unas 12.000 mediciones en otras tantas viviendas y donde también se incluyen datos geológicos, el 70% del territorio de Galicia está predispuesto a tener concentraciones elevadas de radón, seguido de Extremadura, con un 47% y de la Comunidad de Madrid, con un 36%^[42].

Galicia tiene su propio Mapa de Radón residencial, con más de 6.000 mediciones de radón en otras tantas viviendas. En esta región, el 18% de las viviendas medidas superan los 300 Bq/m³, lo que la sitúa como una zona de riesgo. El Mapa de Radón de Galicia, elaborado por la Universidad de Santiago de Compostela, incluye mediciones en todos los municipios gallegos y en algunos de ellos permite tener datos a nivel de sección censal, lo que es muy útil dada la gran heterogeneidad del sustrato geológico^[43]. Este mapa puede ser consultado en www.radon.gal, tanto de forma tabular como en forma de mapas provinciales o municipales, en algunos casos también a nivel de sección censal.

Legislación

Actualmente, existe en España legislación sobre la exposición a radón en espacios interiores. Dicha legislación proviene de la aplicación de la Directiva Europea para la Protección frente a las radiaciones ionizantes,

como se ha comentado. España la ha traspuesto finalmente en diciembre de 2022, y lo que afecta a puestos de trabajo no entrará en vigor hasta junio de 2024, 10 años después de su publicación y más de seis años después del plazo legal admisible para su entrada en vigor.

La normativa española indica en su Código Técnico de Edificación que, para viviendas nuevas o aquellas que hayan sufrido una reforma importante, no se pueden superar los 300 Bq/m³^[44], al igual que en puestos de trabajo localizados en zonas de riesgo (en municipios clasificados como de tipo II según el Código Técnico de Edificación). Estos municipios son aquellos con mayor predisposición a tener concentraciones de radón elevadas y será obligatoria la medida de gas radón en todos los puestos de trabajo situados en planta baja o bajo rasante y si dicha medición excede los 300 Bq/m³, la concentración de radón deberá ser mitigada y posteriormente comprobarse que dicha mitigación ha sido efectiva.

En viviendas nuevas, se obliga a la colocación de diferentes medidas de protección para evitar la entrada de radón en las viviendas en función de que el municipio sea clasificado como zona de tipo I (de riesgo medio) o zona de riesgo II (riesgo elevado). Sin embargo, al contrario de lo que ocurre en muchos otros países como Estados Unidos, no se regula la concentración de radón en las transacciones de viviendas ya construidas, lo que facilitaría la progresiva reducción de las concentraciones de radón en todo el parque de viviendas ya existente.

Conclusiones e implicaciones

La exposición a radón es un grave problema de salud pública, y se reconoce a nivel internacional como el segundo factor de riesgo del cáncer de pulmón. Es de especial relevancia en aquellas zonas en donde hay una elevada concentración de uranio 238 en el subsuelo y las viviendas y puestos de trabajo deben estar especialmente protegidas ante la entrada del gas. Se ha demostrado una asociación causal con el cáncer de pulmón, de tipo lineal, dosis respuesta, no habiéndose observado asociación con otras enfermedades. La existencia de vinculación con otro tipo de enfermedades es en la actualidad objeto de debate científico.

En la actualidad queda mucho por hacer en España sobre la protección frente al radón de la población y los trabajadores. Dichas acciones deben ser multidisciplinarias y las administraciones públicas tienen mu-

cho que decir, desde un punto de vista de promoción y protección de la salud. En el ámbito de las viviendas, es importante que la población mida su concentración de radón, particularmente en zonas de riesgo para conocer si están expuestos a concentraciones elevadas y si éste es el caso, reducirlas. Hay municipios que ya han promocionado la medición de radón entre sus ciudadanos, facilitándoles dichas mediciones con laboratorios acreditados. Por otro lado, en la protección frente a radón es importante considerar que en toda vivienda nueva es obligatoria la confirmación, con una medición de radón, de que ésta es segura en cuanto a este gas carcinogénico.

En el ámbito de la investigación, son necesarios nuevos estudios que permitan dilucidar cuál puede ser el mecanismo carcinogénico del radón. En la actualidad, el Grupo Español de Cáncer de Pulmón está realizando una investigación denominada Radón-ATLAS cuyo objetivo es conocer si la concentración de radón se asocia con alteraciones moleculares en pacientes con cáncer de pulmón. Para ello se reclutarán 500 pacientes con cáncer de pulmón a los que se hará *Next Generation Sequencing* para tratar de relacionar las alteraciones observadas con la concentración de radón residencial. Desde un punto de vista práctico, es necesario tratar de caracterizar mejor aquellos puestos de trabajo en donde es posible que se alcancen concentraciones de radón más elevadas, para priorizar actividades de medición y remediación y también sería necesario consensuar un protocolo específico de vigilancia de la salud de trabajadores que hayan estado expuestos a concentraciones elevadas de radón en el ámbito laboral durante al menos 10 años, pues en la actualidad se desconoce qué se debe hacer con ellos.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209-49.
- [2] SEOM. Las cifras del cáncer en España, 2024 [Internet]. Available from: https://www.seom.org/images/LAS_CIFRAS_2024.pdf
- [3] Ruano-Ravina A, Figueiras A, Barros-Dios JM. Lung cancer and related risk factors: an update of the literature. *Public Health*. 2003 May;117(3):149-56.
- [4] Lorenzo-González M, Ruano-Ravina A, Torres-Durán M, Provencio-Pulla M, Kelsey K, Parente-Lamelas I, et al. Lung cancer risk and do-it-yourself activities. A neglected risk factor for lung cancer. *Environ Res*. 2019;179(Pt B):108812.

- [5] Ruano-Ravina A, García-Lavandeira JA, Torres-Durán M, Prini-Guadalupe L, Parente-Lamelas I, Leiro-Fernández V, et al. Leisure time activities related to carcinogen exposure and lung cancer risk in never smokers. A case-control study. *Environ Res.* 2014 Jul;132:33-7.
- [6] World Health Organization, editor. WHO handbook on indoor radon: a public health perspective. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2009. 94 p.
- [7] Barros-Dios JM, Ruano-Ravina A, Gastelu-Iturri J, Figueiras A. Factors underlying residential radon concentration: results from Galicia, Spain. *Environ Res.* 2007 Feb;103(2):185-90.
- [8] Kreuzer M, Fenske N, Schnelzer M, Walsh L. Lung cancer risk at low radon exposure rates in German uranium miners. *Br J Cancer.* 2015 Nov 3;113(9):1367-9.
- [9] Darby SC, Whitley E, Howe GR, Hutchings SJ, Kusiak RA, Lubin JH, et al. Radon and cancers other than lung cancer in underground miners: a collaborative analysis of 11 studies. *J Natl Cancer Inst.* 1995 Mar 1;87(5):378-84.
- [10] Richardson DB, Rage E, Demers PA, Do MT, DeBono N, Fenske N, et al. Mortality among uranium miners in North America and Europe: the Pooled Uranium Miners Analysis (PUMA). *Int J Epidemiol.* 2021 May 17;50(2):633-43.
- [11] Richardson DB, Rage E, Demers PA, Do MT, Fenske N, Deffner V, et al. Lung Cancer and Radon: Pooled Analysis of Uranium Miners Hired in 1960 or Later. *Environ Health Perspect.* 2022 May;130(5):57010.
- [12] National Research Council. Health Effects of Exposure to Radon (BEIR VI). 1999.
- [13] Field RW, Steck DJ, Smith BJ, Brus CP, Fisher EL, Neuberger JS, et al. Residential radon gas exposure and lung cancer: the Iowa Radon Lung Cancer Study. *Am J Epidemiol.* 2000 Jun 1;151(11):1091-102.
- [14] Auvinen A, Mäkeläinen I, Hakama M, Castrén O, Pukkala E, Reisbacka H, et al. Indoor radon exposure and risk of lung cancer: a nested case-control study in Finland. *J Natl Cancer Inst.* 1996 Jul 17;88(14):966-72.
- [15] Barros-Dios JM, Barreiro MA, Ruano-Ravina A, Figueiras A. Exposure to residential radon and lung cancer in Spain: a population-based case-control study. *Am J Epidemiol.* 2002 Sep 15;156(6):548-55.
- [16] Darby S, Hill D, Auvinen A, Barros-Dios JM, Baysson H, Bochicchio F, et al. Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies. *BMJ.* 2005 Jan 29;330(7485):223.
- [17] Unión Europea. COUNCIL DIRECTIVE 2013/59/EURATOM laying down basic safety standards for protection against the dangers arising from exposure to ionising radiation [Internet]. Jan 17, 2014. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2014:013:0001:0073:EN:PDF>
- [18] Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 1029/2022, de 20 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento sobre protección de la salud contra los riesgos derivados de la exposición a las radiaciones ionizantes. [Internet]. Dec 21, 2022. Available from: <https://www.boe.es/eli/es/rd/2022/12/20/1029>
- [19] Barros-Dios JM, Ruano-Ravina A, Pérez-Ríos M, Castro-Bernárdez M, Abal-Arca J, Tojo-Castro M. Residential radon exposure, histologic types, and lung cancer risk. A case-control study in Galicia, Spain. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* 2012 Jun;21(6):951-8.
- [20] Lorenzo-González M, Ruano-Ravina A, Torres-Durán M, Kelsey KT, Provencio M, Parente-Lamelas I, et al. Lung cancer and residential radon in never-smokers: A pooling study in the Northwest of Spain. *Environ Res.* 2019 May;172:713-8.
- [21] Rodríguez-Martínez Á, Ruano-Ravina A, Torres-Durán M, Provencio M, Parente-Lamelas I, Vidal-García I, et al. Residential Radon and Small Cell Lung Cancer. Final Results of the Small Cell Study. *Arch Bronconeumol.* 2021 Feb 13.
- [22] Casal-Mouriño A, Ruano-Ravina A, Torres-Durán M, Parente-Lamelas I, Provencio-Pulla M, Castro-Añón O, et al. Lung cancer survival in never-smokers and exposure to residential radon: Results of the LCRINS study. *Cancer Lett.* 2020 Sep 1;487:21-6.
- [23] Ruano-Ravina A, Aragonés N, Kelsey KT, Pérez-Ríos M, Piñeiro-Lamas M, López-Abente G, et al. Residential radon exposure and brain cancer: an ecological study in a radon prone area (Galicia, Spain). *Sci Rep.* 2017 15;7(1):3595.
- [24] Barbosa-Lorenzo R, Barros-Dios JM, Ruano-Ravina A. Radon and stomach cancer. *Int J Epidemiol.* 2017 Apr 1;46(2):767-8.
- [25] Messier KP, Serre ML. Lung and stomach cancer associations with groundwater radon in North Carolina, USA. *Int J Epidemiol.* 2017 Apr 1;46(2):676-85.
- [26] Chen J, Xie L. DOMESTIC RADON EXPOSURE AND CHILDHOOD LEUKAEMIA AND LYMPHOMA: A POPULATION-BASED STUDY IN CANADA. *Radiat Prot Dosimetry.* 2019 Oct 1;184(3-4):486-92.
- [27] Del Risco Kollerud R, Blaasaas KG, Claussen B. Risk of leukaemia or cancer in the central nervous system among children living in an area with high indoor radon concentrations: results from a cohort study in Norway. *Br J Cancer.* 2014 Sep 23;111(7):1413-20.
- [28] Wheeler BW, Allen J, Depledge MH, Curnow A. Radon and skin cancer in southwest England: an ecologic study. *Epidemiol Camb Mass.* 2012 Jan;23(1):44-52.
- [29] Barbosa-Lorenzo R, Barros-Dios JM, Raíces Aldrey M, Cerdeira Caramés S, Ruano-Ravina A. Residential radon and cancers other than lung cancer: a cohort study in Galicia, a Spanish radon-prone area. *Eur J Epidemiol.* 2016 Apr;31(4):437-41.
- [30] Salgado-Espinosa T, Barros-Dios JM, Ruano-Ravina A. Radon exposure and oropharyngeal cancer risk. *Cancer Lett.* 2015 Dec 1;369(1):45-9.

- [31] Grant EJ, Yamamura M, Brenner AV, Preston DL, Utada M, Sugiyama H, et al. Radiation Risks for the Incidence of Kidney, Bladder and Other Urinary Tract Cancers: 1958-2009. *Radiat Res*. 2021 01;195(2):140-8.
- [32] Anthony KM, Collins JM, Love SAM, Stewart JD, Buchheit SF, Gondalia R, et al. Radon Exposure, Clonal Hematopoiesis, and Stroke Susceptibility in the Women's Health Initiative. *Neurology*. 2024 Jan 23;102(2):e208055.
- [33] Turner MC, Krewski D, Chen Y, Pope CA, Gapstur SM, Thun MJ. Radon and COPD mortality in the American Cancer Society Cohort. *Eur Respir J*. 2012 May;39(5):1113-9.
- [34] Barbosa-Lorenzo R, Ruano-Ravina A, Ramis R, Aragonés N, Kelsey KT, Carballeira-Roca C, et al. Residential radon and COPD. An ecological study in Galicia, Spain. *Int J Radiat Biol*. 2017 Feb;93(2):222-30.
- [35] Ruano-Ravina A, Cameselle-Lago C, Torres-Durán M, Pando-Sandoval A, Dacal-Quintas R, Valdés-Cuadrado L, et al. Indoor Radon Exposure and COPD, Synergic Association? A Multicentric, Hospital-Based Case-Control Study in a Radon-Prone Area. *Arch Bronconeumol*. 2021 Oct;57(10):630-6.
- [36] Taylor JA, Watson MA, Devereux TR, Michels RY, Saccomanno G, Anderson M. p53 mutation hotspot in radon-associated lung cancer. *Lancet Lond Engl*. 1994 Jan 8;343(8889):86-7.
- [37] Ruano-Ravina A, Pérez-Becerra R, Fraga M, Kelsey KT, Barros-Dios JM. Analysis of the relationship between p53 immunohistochemical expression and risk factors for lung cancer, with special emphasis on residential radon exposure. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2008 Jan;19(1):109-14.
- [38] Enjo-Barreiro JR, Ruano-Ravina A, Pérez-Ríos M, Kelsey K, Varela-Lema L, Torres-Durán M, et al. Radon, Tobacco Exposure and Non-Small Cell Lung Cancer Risk Related to BER and NER Genetic Polymorphisms. *Arch Bronconeumol*. 2022 Apr;58(4):311-22.
- [39] Ruano-Ravina A, Pereyra MF, Castro MT, Pérez-Ríos M, Abal-Arca J, Barros-Dios JM. Genetic susceptibility, residential radon, and lung cancer in a radon prone area. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. 2014 Aug;9(8):1073-80.
- [40] Taga M, Mechanic LE, Hagiwara N, Vähäkangas KH, Bennett WP, Alavanja MCR, et al. EGFR somatic mutations in lung tumors: radon exposure and passive smoking in former- and never-smoking U.S. women. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2012 Jun;21(6):988-92.
- [41] Ruano-Ravina A, Torres-Durán M, Kelsey KT, Parente-Lamelas I, Leiro-Fernández V, Abdulkader I, et al. Residential radon, EGFR mutations and ALK alterations in never-smoking lung cancer cases. *Eur Respir J*. 2016 Nov;48(5):1462-70.
- [42] Consejo de Seguridad Nuclear. Cartografía del potencial de radón en España [Internet]. [cited 2019 Oct 28]. Available from: <https://www.csn.es/documents/10182/914801/FDE-02.17%20Cartograf%C3%ADa%20del%20potencial%20de%20rad%C3%B3n%20de%20Espana%C3%B1a>
- [43] Lorenzo-González M, Ruano-Ravina A, Peón J, Piñeiro M, Barros-Dios JM. Residential radon in Galicia: a cross-sectional study in a radon-prone area. *J Radiol Prot Off J Soc Radiol Prot*. 2017 Sep;37(3):728-41.
- [44] Boletín Oficial del Estado (BOE). Real Decreto 732/2019, de 20 de diciembre, por el que se modifica el Código Técnico de la Edificación, aprobado por el Real Decreto 314/2006, de 17 de marzo. [Internet]. Available from: <https://www.boe.es/boe/dias/2019/12/27/pdfs/BOE-A-2019-18528.pdf>

Criterios de Derivación en el Paciente con Asma

JUAN ANTONIO TRIGUEROS CARRERO

RESUMEN

El asma es una enfermedad crónica que habitualmente precisa de una asistencia sanitaria continuada, estructurada, asistencialmente integrada y multidisciplinar. La evolución natural de la enfermedad hará necesaria una asistencia que involucre el diagnóstico, seguimiento, valoración del control, toma de medidas terapéuticas y manejo educacional de los pacientes. En función del grado de control y gravedad el paciente con asma será tratado en Atención Especializada Primaria pero en determinados casos, su asistencia precisará de un abordaje compartido con la Atención Especializada Hospitalaria. En estos casos, el proceso de derivación cobra especial importancia, por lo que determinar las situaciones, procesos y metodología permite coordinar la asistencia entre los distintos profesionales implicados.

Desde los momentos iniciales del diagnóstico, teniendo en cuenta la asimetría de recursos al alcance de la Atención Especializada de Primaria, la posibilidad de tener que derivar al paciente para la realización de determinadas pruebas complementarias entre las que se encuentra alguna tan fundamental como la espirometría forzada, hace necesario tener decidido el procedimiento y conocido por todos los elementos que integran el proceso asistencial.

En el texto que sigue, se repasan los principales motivos para establecer los criterios de derivación así como el conjunto de datos que pueden ser necesarios para una adecuada asistencia multidisciplinar integrada y coordinada.

Palabras Clave: asma, control, derivación, nivel asistencial.

Juan Antonio Trigueros Carrero

Médico de Familia.
Centro de Salud de Buenavista (Toledo).

jtrigueros@sescam.jccm.es

Los primeros escenarios en cáncer de pulmón: de dónde venimos

El asma es una enfermedad crónica de las vías respiratorias caracterizada por la presencia de distintas células y mediadores de la inflamación, condicionada genéticamente, que presenta desde el punto de vista clínico una hiperrespuesta bronquial y una obstrucción variable y reversible, total o parcialmente. Esta reversibilidad puede presentarse de manera espontánea o mediante la administración de fármacos^[1,2].

Su diagnóstico se realiza por medio de la sospecha clínica establecida mediante una serie de preguntas clave que pretenden poner de manifiesto la presencia de disnea, opresión torácica y/o tos acompañada de signos característicos como las sibilancias espiratorias y su relación con determinados hallazgos en la espirometría forzada con prueba de broncodilatación (PBD)^[1,2].

Otras herramientas diagnósticas son la realización de un registro del flujo espiratorio máximo (FEM) utilizando el medidor de pico flujo (PFM) para determinar la variabilidad de la obstrucción, la valoración de la fracción exhalada del óxido nítrico (FE_{NO}) que pone de manifiesto la inflamación de la vía aérea y la realización de una prueba de broncoconstricción provocada^[3,4].

El manejo del asma se estructura en base a la gravedad inicial y la consecución del control en su desarrollo evolutivo^[5].

El control del asma se valora en relación al control actual y a su riesgo futuro.

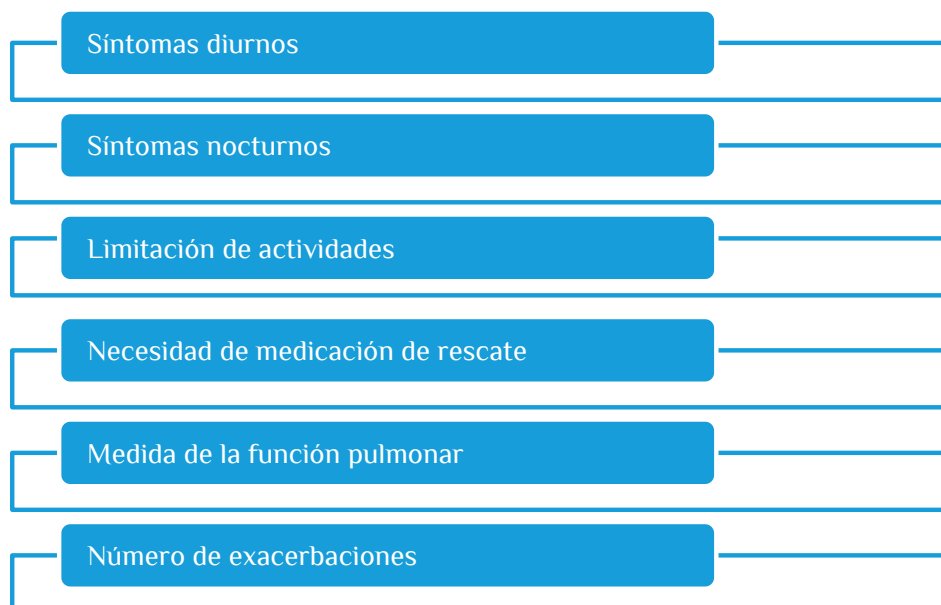
La utilización de herramientas clínicas para identificar los síntomas diurnos, nocturnos, limitación de la actividad, utilización de medicación de rescate, presencia de exacerbaciones y medición de la función pulmonar nos permiten conocer en detalle la situación clínica que se correlaciona con el grado de control actual de la enfermedad^[1,6,7].

Esta valoración del control permite un manejo dinámico de la enfermedad, escalando y desescalando la utilización de recursos terapéuticos^[8].

El tratamiento del asma se estructura en base a la educación sanitaria adecuada que muestre el paciente, el concepto inflamatorio de la enfermedad, su relación con factores desencadenantes y las diferencias de estrategia vinculadas a la utilización de fármacos de rescate y control.

La selección del tratamiento adecuado y del dispositivo inhalador elegido, necesitan del conocimiento profundo de las características del paciente, su adecuación a los distintos tipos de inhaladores existentes y las opiniones de los pacientes^[9]. Es necesario mo-

Figura 1.
Variables determinantes para valorar el grado de control del asma



nitorizar de manera continua los niveles de adhesión terapéutica que suelen ser habitualmente bajos.

El seguimiento del paciente se estructura como una tarea longitudinal y multifactorial, de enfoque integrado por los distintos profesionales sanitarios involucrados.

Precisa también de la colaboración activa de los pacientes, instruidos en los conceptos clave del asma, la autoresponsabilidad en el manejo de la enfermedad y sus desencadenantes, la adhesión terapéutica y el manejo de los planes de acción por escrito.

Todo lo comentado forma parte de la visión moderna de la enfermedad que debe tener como principio fundamental el concepto de transversalidad en su asistencia sanitaria. El paciente diagnosticado de una enfermedad crónica como el asma, va a necesitar de la participación tanto de especialistas en Atención Primaria (EAP) como de Especialistas de Ámbito Hospitalario (EAH).

El médico de familia, neumólogo y alergólogo deben trabajar de manera coordinada y secuencial en el manejo del paciente adulto con asma.

Esa coordinación precisará de unos flujos de pacientes bien diseñados y actualizados que permitan la asistencia conjunta de los distintos profesionales. Es por ello que ante la presencia de determinadas situaciones que surjan en la asistencia coordinada del paciente con asma, existan unas indicaciones consensuadas y razonadas que permitan las derivaciones de los pacientes hacia la Atención Hospitalaria y su retorno a la Atención Primaria (AP) para permitir un manejo compartido constante, complementario e integrado.

Toda la argumentación de este proceso, se basa en la determinación conjunta de unos criterios de derivación que se extiendan a las distintas fases y particularidades de los pacientes con asma.

Por lo tanto los criterios de derivación afectan tanto a la fase de diagnóstico, como al seguimiento de la enfermedad, sus exacerbaciones y determinadas situaciones especiales.

Criterios de Derivación en el Diagnóstico

El diagnóstico de certeza del asma precisa de la confirmación de la afectación funcional por medio de la realización de una espirometría forzada con PBD. En ocasiones es posible realizar un registro continuado

del FEM que nos muestre una variabilidad compatible con asma.

Otras veces la metodología diagnóstica se apoya en la inflamometría mediante la dosificación de la FE_{NO} . Para todo ello es necesario disponer de medios materiales adecuados y capacitación del personal sanitario. La espirometría es una técnica diagnóstica no disponible en todos los Centros de Salud (CCSS). Los medidores de FEM se encuentran repartidos de forma errática por las consultas y la medición del FE_{NO} no es una técnica disponible en AP.

Por todo ello, para realizar un diagnóstico de certeza del asma en aquellos CCSS donde no se den las condiciones de capacitación y disponibilidad de herramientas diagnósticas, se deberá derivar a los pacientes a un servicio hospitalario pero debemos siempre intentar diagnosticar a nuestros pacientes con sospecha de asma en el entorno de la AP.

Otra circunstancia vinculada al diagnóstico que también es motivo de derivación es la necesidad de establecer un diagnóstico diferencial entre el asma y otras enfermedades que cursan con disnea como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), otras patologías respiratorias e incluso cardiovasculares.

Criterios de Derivación en el Seguimiento

El asma es una enfermedad dinámica y muy variable que puede asociar momentos de agravamiento con mal control y exacerbaciones frecuentes con otros de mejor control y seguimiento adecuado. La adhesión terapéutica (AT) se encuentra detrás de muchas evoluciones complejas y problemáticas por lo que es necesario asociar de manera habitual su control metódico.

Durante la fase de seguimiento el paciente con asma puede precisar de derivación ante situaciones de mal control sintomático persistente con cifras de *Asthma Control Test* (ACT) inferiores a 20 o de *Asthma Control Questionnaire* (ACQ) inferiores a 1,5 puntos, de manera persistente sin encontrarse causa aparente, exacerbaciones moderadas/graves repetidas en el año previo o deterioro funcional agravado comprobado con el Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo (FEV_1)^[10,11].

Durante la fase de seguimiento puede ser relevante la derivación en aquellos casos de comorbilidades que

empeoren el control del asma y agraven el pronóstico, como la obesidad, apnea obstructiva del sueño (AOS), disnea funcional, disfunción de cuerdas vocales, tabaquismo, ansiedad/depresión, diabetes, reflujo gastroesofágico e incluso enfermedad alérgica de vías altas^[12,13].

Es conocida la importancia de la baja cumplimentación y la mala adherencia en la aparición de mal control y la mayor frecuencia de exacerbaciones en el asma^[1]. La medida de la AT es una tarea compleja en cualquier enfermedad crónica y más aún en las respiratorias en las que son precisos los dispositivos inhaladores (DI)^[9].

Es imprescindible señalar la necesidad de revisar la AT ante la aparición de cuadros de mal control mantenidos en el tiempo o asociados a agravamientos continuados del asma. En tal sentido, se recomienda la realización de medidas de la adherencia de forma completa, que permitan detectar alteraciones en la cumplimentación así como fallos en la técnica correcta de manejo de los diferentes DI utilizados^[9].

Sería adecuada la utilización de medidas de la adherencia con cuestionarios validados. El test de adherencia a los inhaladores (TAI) permite reconocer la falta de adherencia y discriminar los incumplidores erráticos de los deliberados e involuntarios si se utiliza el TAI extendido de 12 ítems^[1,9].

Criterios de Derivación en Exacerbación Asmática

Para el diagnóstico de la exacerbación asmática debemos realizar una anamnesis precisa, una exploración detallada y las pruebas complementarias necesarias para establecer el diagnóstico diferencial con rapidez.

La exacerbación asmática suele cursar con una obstrucción al flujo espiratorio. Aunque las mediciones de la función pulmonar no tienen una buena correlación con los síntomas ni con determinaciones de otras variables del control, pueden ser muy útiles cuando se comparan con datos previos del propio paciente^[1].

La valoración funcional puede realizarse mediante la obtención de los datos de FEV₁ en la espirometría forzada o de FEM y su comparación con los valores de referencia en el caso del FEV₁ o con los datos de mejor histórico en el caso de FEM. Si no estuviera disponible, se utilizaría la comparación con los valores de normalidad obtenidos de los nomogramas de Gregg y Nunn^[1,14].

El FEM es un parámetro de la función respiratoria que mide el máximo flujo de aire conseguido en una espiración forzada efectuada desde inspiración máxima. Es un buen correlato del grado de obstrucción de la vía aérea^[15,1].

Figura 2.

Factores de riesgo para sufrir exacerbaciones. Modificado de GEMA 5.3

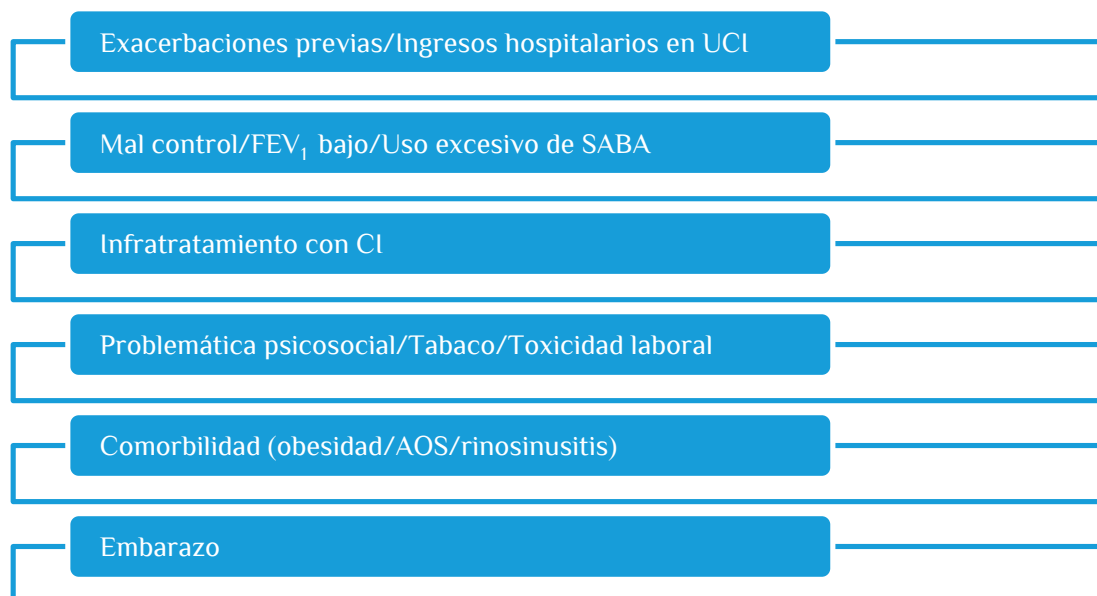
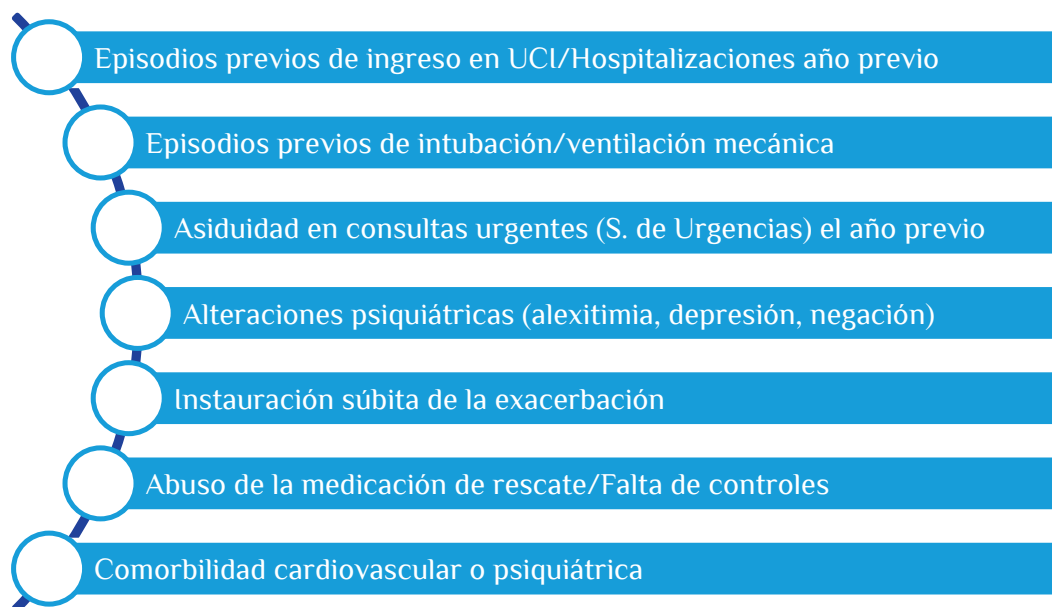


Figura 3.
Factores que predisponen al asma de riesgo vital



La combinación de síntomas y caídas del FEM por debajo del 70% tiene un mejor rendimiento y supone una ayuda para la detección precoz de la exacerbación sobre todo en aquellos asmáticos hipoperceptores de síntomas.

Sirve para identificar los casos de peor pronóstico, la intensidad de la afectación clínica y funcional así como la utilización de recursos terapéuticos necesarios. Debe identificar de manera prioritaria aquellos casos susceptibles de evolucionar peor en un corto período de tiempo y los de riesgo vital. Debe establecer el riesgo en el momento del diagnóstico y la respuesta a las medidas terapéuticas puestas en marcha. Para ello se estructura en dos fases: una primera llamada inicial o estática y otra posterior para valorar la respuesta al tratamiento, denominada dinámica^[1].

La identificación de factores que predisponen al establecimiento de un peor pronóstico e incluso a la posibilidad de un riesgo vital es prioritaria^[16]. Para ello es necesario valorar aspectos relativos a la historia clínica como antecedentes de complicaciones graves en anteriores procesos o indicios de mal control como frecuentes hospitalizaciones, consultas frecuentes en Servicios de Urgencias o abuso de los agonistas β_2 adrenérgicos de acción corta, así como falta de valoración periódica de la enfermedad o de la adherencia y cumplimentación terapéutica^[17,18].

La coexistencia del asma con comorbilidades cardiovasculares así como la instauración súbita de la crisis son también factores que se correlacionan estrechamente con la posibilidad de una exacerbación con riesgo vital^[19].

Los pacientes con perfil patológico psiquiátrico como singular baja percepción de síntomas (alexitimia), actitudes de negación frente a las enfermedades o comorbilidad psiquiátrica (depresión) pueden presentar un aumento del riesgo frente a la aparición de riesgo vital.

Además de los factores citados, también se han identificado como factores de riesgo vital, asmáticos en tratamiento con corticoides orales o que los han suspendido recientemente, ausencia en el tratamiento de corticoides inhalados, mala adherencia terapéutica, inexistencia de planes de acción escritos, alergias alimentarias, pacientes con bajo nivel socioeconómico y residencia en ámbito urbano^[19,20,21].

El diagnóstico diferencial de la exacerbación debe hacerse con aquellos procesos que cursen esencialmente con disnea y sensación de presión torácica como EPOC exacerbada, derrame pleural, tromboembolismo pulmonar, Infecciones respiratorias como traqueítis, bronquitis aguda, neumonía, o antecedentes de broncoaspiración^[21].

Criterios de Derivación en Asma grave y Asma grave no controlada

El asma grave es aquella que requiere múltiples fármacos y a altas dosis para mantener el control (escalones 5 y 6 de GEMA y escalón 5 de GINA). El asma grave no controlada (AGNC) se define como la enfermedad asmática que persiste mal controlada pese a recibir tratamiento con una combinación de glucocorticoides inhalados, β 2agonistas de acción larga y anticolinérgicos (GCI/LABA/LAMA), a dosis elevadas durante el último año o bien glucocorticoides orales durante al menos 6 meses de dicho período^[1].

El concepto de AGNC sirve de aglutinante de otras dos formas de presentación como son el asma difícil de tratar y el asma refractaria al tratamiento. El concepto de AGNC se refiere a la necesidad de recurrir a unos determinados recursos terapéuticos (escalón 5 de GINA y 5 o 6 de GEMA) y a la falta de control del paciente a pesar de dichos recursos^[1].

Los pacientes ya diagnosticados de AGNC presentan serias dificultades para conseguir controlar la enfermedad a pesar de la utilización de variados recursos terapéuticos. El papel del médico de AP en el diagnóstico del AGNC se centrará en la detección precoz de dichos pacientes y vendrá condicionado por los recur-

sos materiales y humanos disponibles así como por el nivel asistencial de desarrollo de su práctica clínica^[1].

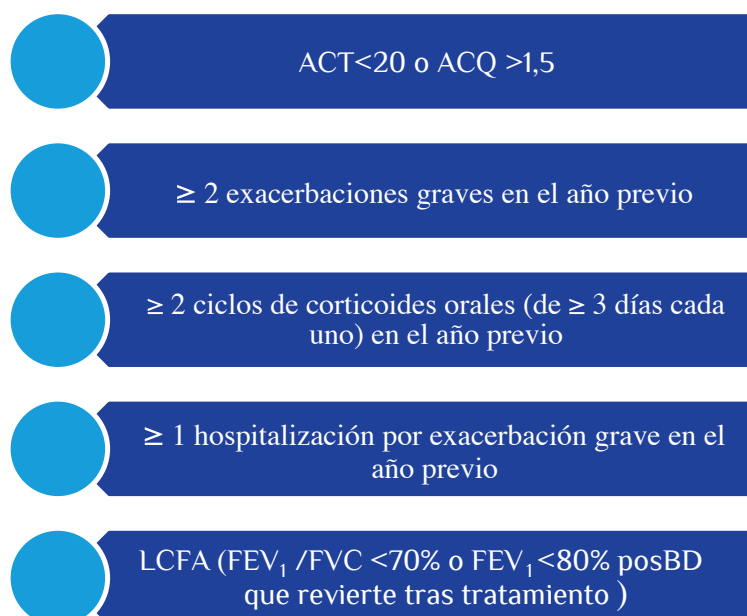
La gravedad de la situación hace precisa la puesta en marcha de un proceso diagnóstico preciso y extenso, reconsiderando las decisiones y valoraciones previas. La recomendación general es que este proceso se desarrolle en una Unidad de referencia con acreditación y amplia experiencia clínica que ponga en marcha una sistemática multidisciplinar, secuencial y mantenida en el tiempo para conseguir establecer un diagnóstico preciso.

Es interesante tener en cuenta que alrededor del 30% de los pacientes con AGNC son diagnosticados de procesos no asmáticos tras efectuar una revisión sistemática^[1].

Es imprescindible realizar un detallado diagnóstico diferencial con otras patologías que pueden simular asma. El diagnóstico diferencial con enfermedades de vías aéreas superiores debe considerar las que generan traqueomalacia o afectaciones de los grandes bronquios. Es importante advertir si existe estridor o aplanamiento en la morfología de las asas de flujo-volumen en las pruebas funcionales. Es necesario el estudio radiológico con TC en inspiración y espiración y la fibrobroncoscopia si fuera necesario.

Figura 4.

Características clínicas necesarias para definir AGNC (al menos 2 o más criterios). Modificado de GEMA 5.3



Entre las causas funcionales se puede citar la disfunción de cuerdas vocales que produce un cierre parcial inspiratorio con sensación disneica y estridor. Puede presentarse sin desencadenantes o con ellos, por ejemplo con el ejercicio. Es frecuente su asociación a ansiedad y suele revertir espontáneamente^[1].

Su estudio no es fácil por la dificultad de reproducibilidad de la situación. Es necesario recurrir a pruebas de provocación con metacolina o pruebas de esfuerzo controladas. La certeza puede obtenerse mediante laringoscopia o coincidiendo con un proceso activo.

El diagnóstico diferencial con enfermedades de vías aéreas inferiores debe hacerse en primer lugar con la EPOC, sobre todo en pacientes con EPOC con fenotipo agudizador frecuente considerando la realización de anamnesis detallada, realización de pruebas funcionales con pruebas posbroncodilatadoras repetidas para conocer en detalle la reactividad y reversibilidad de la obstrucción, la TC de alta resolución para detectar el componente de atrapamiento aéreo y la posibilidad de bronquiectasias así como la valoración de la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO)^[1].

Este proceso diagnóstico también debe repetirse ante la sospecha diagnóstica de bronquiolitis obliterante en cuyo caso puede que sea preciso completar el estudio con una biopsia pulmonar.

La disnea funcional también debe estudiarse. Es una sensación subjetiva altamente modificable en su percepción por múltiples factores. Cuando no es atribuible a alguna enfermedad orgánica se conoce como disnea funcional.

Es muy variable en cuanto a intensidad pudiendo ocasionar crisis graves con hiperventilación asociada. Puede presentarse hasta en un 40% de los asmáticos y suele ser más predominante en mujeres con altas puntuaciones en los cuestionarios de ansiedad^[1].

Para su diagnóstico es recomendable recoger información objetiva sobre otros ataques previos e intentar identificar factores desencadenantes. La valoración repetida del flujo espiratorio pico y su correlación con la presencia de síntomas puede ayudar a establecer el diagnóstico^[12].

El diagnóstico diferencial con otras comorbilidades es necesario. La comorbilidad cardíaca puede causar un empeoramiento de la disnea y agravar el asma. Podemos señalar la insuficiencia cardíaca izquierda, las descompensaciones de la cardiopatía hipertensiva, la fibrilación auricular de respuesta ventricular rápida

o la cardiopatía hipertensiva como generadoras de agravamiento del asma y posibilitadoras de AGNC^[1].

Otras comorbilidades que es preciso señalar son la fibromialgia, el hipertiroidismo, el reflujo gastroesofágico, sinusitis, poliposis, AOS y tabaquismo^[1].

Todas estas situaciones clínicas relacionadas con el AGNC precisan de derivación efectiva a AEH.

Criterios de Derivación en Asma alérgica

La sospecha de asma alérgica se establece en base a una historia clínica compatible entre la sintomatología clínica del paciente, la presencia de desencadenantes de tipo polínico, en ambientes de presencia masiva de ácaros, convivencia con animales o presencia de entornos susceptibles de contaminación por hongos y la determinación elevada de Ig E específicas o por pruebas cutáneas intraepidérmicas.

La derivación se establece con el fin de identificar posibles agentes etiológicos o desencadenantes de las agudizaciones vinculados a la presencia de alérgenos en la aparición de los síntomas^[1,12,22].

Criterios de Derivación en Enfermedad Respiratoria Exacerbada por Antiinflamatorios no esteroideos (ERE)

ERE se refiere a la aparición súbita de síntomas respiratorios nasales o bronquiales en un espacio de tiempo inferior a 3 horas tras la administración de ácido acetilsalicílico o cualquier otro antiinflamatorio no esteroideo (AINE) inhibidor de la ciclooxigenasa-1 (COX-1).

Estos pacientes deben ser derivados para confirmación diagnóstica con pruebas de provocación específica o exposición controlada, la indicación de desensibilización con AAS e intervención quirúrgica de la poliposis nasal si procede^[1,12]. La identificación precisa de estos pacientes debe ser prioritaria ante la posibilidad de aparición de crisis muy graves o incluso mortales con componente de hiperreactividad bronquial extrema con broncoespasmo incluso ante la administración de bajas dosis de AINE o pomadas y cremas que los contengan.

Criterios de Derivación en Asma y Embarazo

Inicialmente se considera que el seguimiento de las pacientes asmáticas embarazadas precisa de una asistencia más vigilante con la clara intención de evitar alteraciones en la adhesión terapéutica por corticofo-bia. Es conocido que la presencia de exacerbaciones de asma es frecuente en determinadas pacientes con predisposición y pueden ocasionar complicaciones graves.

Por ello se recomienda una visita de control con el neumólogo para mejorar la calidad asistencial, pudiendo quedar en seguimiento durante el resto del embarazo, coordinado por el equipo de AP (matrona-MF).

Se recomienda la derivación en aquellos casos de mal control a pesar de una correcta AT y en ocasiones en las que el riesgo de exacerbaciones sea mayor o de más difícil control^[1,12].

Criterios de Derivación en Asma ocupacional

En aquellos pacientes en los que pueda establecerse una concordancia entre la aparición o incremento de síntomas en relación a la permanencia en determinados entornos laborales, con mejoría al desaparecer o limitar su permanencia, podrá sospecharse la posibilidad de un asma ocupacional.

Se pueden diferenciar dos tipos distintos de asma ocupacional. El conocido como Asma Ocupacional inmunológico (inducido por sensibilización, producción de Ig E específica y respuesta alérgica típica, habitualmente secundaria a la exposición a alérgenos de alto peso molecular como harinas o bajo peso molecular como isocianatos en la pintura) y el Asma Ocupacional no inmunológico (inducido por agentes irritantes a altas concentraciones de efecto tóxico^[1,12]). La atopia, rinitis crónica previa y el tabaquismo pueden actuar como factores de riesgo.

Se deben remitir estos pacientes a AEH para la realización de confirmación diagnóstica mediante la realización de pruebas alérgicas, de hiperreactividad bronquial inespecífica y de provocación bronquial específica con estudio de esputo inducido y realización de FE_{NO}.

Criterios de Derivación en Asma inducida por ejercicio

El asma de esfuerzo o inducida por ejercicio expresan el estrechamiento transitorio de la vía respiratoria que se produce tras la realización de un esfuerzo o ejercicio físico, aunque puede existir una cierta confusión terminológica por cuanto el ejercicio suele ser precipitante común de síntomas asmáticos en determinados pacientes en los que se prefiere utilizar el término de broncoespasmo o hiperreactividad bronquial inducida por ejercicio.

La clínica sospechosa suele ser disnea, tos y sibilancias durante el ejercicio o en un periodo inferior a tres horas tras su finalización. Los métodos habituales de sospecha y detección basados en síntomas e impresiones subjetivas suelen ser muy poco específicos. Se debe confirmar mediante la realización de espirometrías seriadas pre y posejercicio o con pruebas de provocación por lo que ante la sospecha clínica debe procederse a la derivación a AEH^[1,2,23].

Proceso de derivación

Una vez decidida la derivación desde EAP a EAH, se procederá a recogerlo en la historia clínica y cumplimentar el modelo de derivación a Neumología o Alergología que proceda, dependiendo de la organización de los servicios asistenciales. Es fundamental que se recoja un conjunto de datos de interés sobre actividades ya realizadas que puedan contextualizar de manera más eficiente la asistencia por parte del especialista hospitalario.

De igual manera, el informe que el paciente facilitará tras la valoración hospitalaria deberá reflejar de manera adecuada los datos recogidos, su valoración, el diagnóstico y las medidas terapéuticas, de seguimiento compartido y para nuevos controles que se decidan^[12].

BIBLIOGRAFÍA

- [1] GEMA 5.3 Guía Española para el Manejo del Asma. www.GEMASMA
- [2] Louis R, Satia I, Ojanguren I, Schleich F, Bonini M, Tonia T et al. European Society Respiratory Guidelines for the Diagnosis in Asthma in Adults. Eur Respir J. 2022 Feb 15:2101585.

Tabla I.
Conjunto de Datos para Derivación

DATOS						
Diagnóstico Clínico	Clinica	Exploración				
Grado de control	Nivel de Gravedad	ACT	ACQ	TAI		
Tratamiento	Fármaco	Dispositivo Inhalador	Posología			
Desencadenantes	Ambiental	Ocupacional	Ejercicio	Otros		
Comorbilidades	EPOC	AOS	Cardiovascular	Endocrino	Digestivo	Otros
Pruebas Complementarias	Analítica	Espirometría	FEM	Radiología simple	Otras	

- [3] López-Guillén A, Marques Amat L. Uso de los medidores de flujo espiratorio máximo en el asma. Arch Bronconeumol.1994;30:301-6.
- [4] Quarjer PH, Lebowith MD, Gregg I, Miller MR, Pedersen OF, Peak expiratory flow. Conclusions and recommendations Of de European Respiratory Society. Eur Respir J 1997; 10 Suppl.24: 2s-8s.
- [5] Bateman ED, Boushey HA,Bousquet J,Busse WW, Clark TJ, Pauwels RA, et al. GOAL Investigator Group. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gained Optimal Control study. Am J Respir Crit Care Med. 2004;170:836-44.
- [6] Cockcrof DW, Swystun VA. Asthma control versus asthma severity. J Allergy Clin Immunol.1996;98:1016-8.
- [7] Stolof SW, Boushey HA. Severity, control and responseve-ness in asthma. J Allergy Clin Immunol. 2006;117:544-8.
- [8] Nathan RA, Skorness CA, Kosinski M, Schantz M, Li JT, Marcus P et al. Development of the asthma control: a sur-vey for assessins asthma control test: J Allergy Clin Immu-nol. 2004;113:59-65.
- [9] GEMA inhaladores. Terapia inhalada: fundamentos, dispo-sitivos y aplicaciones prácticas. Luzán5. 2018. Madrid.
- [10] Vega JM, Badía X, Badiola C, López-Viña A, Olaguibel JM, Covalair Investigator group. Validation of Spanish versión of Asthma Control Test (ACT). J Asthma. 2007;44:867-72.
- [11] Schantz M, Kosinski M, Yarlal AS, Hanton J,Watson ME, Jhingran P. The minimally important different of the Asthma Control Test. J. Allergy Clinic Immunol. 2009;124:719-23.
- [12] Criterios de derivación en asma. Documento de Consenso. 2018. SEAIC, SEMERGEN, semFYC, SEMG, SEPAR.
- [13] Pacheco-Galván A, Faro V, Cobeta I. Asma mal controlada e incidencia de reflujo gastroesofágico. Congreso Nacional de la Sociedad Española de Neumología (SEPAR) 2011. Co-municaciones orales. pp 2. En www.archbronconeumol.org
- [14] Neville E, Gribin H, Harrison BD. Acute severe asthma. Respir Med 1991;85(6):463-74.
- [15] Pérez de Llano L, Garcia-Rivero JL, Urrutia I, Martínez Mo-ragón E, Ramos J, Cebollero P, et al. A Simple Score for Future Risk Predictions in Patients with Controlled Asthma Who Undergo a Guideline-Based Step-Down Strategy. J Allergy Clin Immunol Pract 2019;7:1214-21.e3.
- [16] Plaza V, Picado C, Sanchis J; High Risk Asthma Research Group. Frequency and clinical characteristics of rapid-onset fatal and near-fatal asthma. Eur Respir J. 2002;19:846-52.
- [17] Turner MO,Neortejojo K, Vedal S, Bai T, Crump S, Fitzge-rald JM. Risk factors for near-fatal asthma: a case-control study in hospitalized patients with asthma. Am J Resp Crit Care Med,1998;157:1804-9.
- [18] Mitchell I, Tought SC, Semple LK, Green FH, Hessel PA. Near-fatal asthma: a population-based study of risk fac-tors. Chest, 2002;121:1407-13.

- [19] Magadle R, Berar Yanay N, Weiber P. The risk of hospitalation and near-fatal and fatal asthma in relation to the perception of dyspnea. *Chest*.2002;121:329-33.
- [20] Ojanguren I, Genover T, Muñoz X, Ramón MA, Martínez E, Morell F. Incidencia y desencadenantes de las agudizaciones asmáticas atendidas en Urgencias como muestra del nivel asistencial. (ASMAB III, 2005 y ASMAB IV, 2011). *Arch Bronconeumol*. 2016;52(2):82-87.
- [21] Rodrigo G, Plaza V, Bardagi S, Castro-Rodríguez JA, de Diego A, Liñan S, Melero C, Nannini L, Neffen H y Salas J. Guía ALERTA 2. América Latina y España: Recomendaciones para la prevención y el tratamiento de la exacerbación asmática. *Arch de Bronconeumol* 2010;46(Supl7):7.
- [22] Burbachs GJ, Heinzerling GM, Edenharter G, Bachert G, Bindslev-Jensen G, Bonini s et al. GA(2)LEN Skin Test Study II: clinical relevance of inhallant allergen sensibilisations in Europe. *Allergy* 2009;64:1507-15.
- [23] Laveneziana P, Bruni GI, Presi I, Stendardi L, Duranti R, Scano G. Tidal volumen inflections and its sensory consequences during exercise in patients with srable asthma. *Respir Physiol Neurobiol*. 2012;185:374-9.

Prevalencia e infradiagnóstico de la EPOC en España

JOAN B. SORIANO

RESUMEN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) supone un relevante problema sanitario con un importante impacto en la morbilidad y en el gasto sanitario en España. Resulta de especial interés determinar periódicamente su prevalencia y determinantes. Sin embargo, existen grandes diferencias en las metodologías empleadas, en los criterios diagnósticos establecidos y en el marco geográfico, siendo difícil establecer comparaciones entre los diferentes estudios.

En España, la prevalencia de EPOC ha sido evaluada mediante tres grandes estudios epidemiológicos de base poblacional, IBERPOC, EPISCAN y EPISCAN II realizados en 1997, 2007 y 2017, respectivamente. Estos trabajos realizados con una similar metodología, en el ámbito nacional, pueden permitir no sólo conocer la prevalencia de la enfermedad sino también la tendencia de ésta y sus determinantes en España, permitiendo evaluar si las estrategias de prevención vigentes en el medio asistencial son las correctas y si existen oportunidades de mejora; por ejemplo, los cambios en el porcentaje de infradiagnóstico de la enfermedad.

La prevalencia de EPOC en España en la población de entre 40-69 años, comparable en los tres estudios, disminuyó de un 21,6% (IC 95%: 20,7%-23,2%) en 1997 a un 8,8% (IC 95%: 8,2%-9,5%) en 2017. Pero, el infradiagnóstico de EPOC sigue siendo muy elevado, habiendo aumentado desde un 77,6% en 1997 a un 78,4% en 2007 y hasta un 78,2% en 2017. Este infradiagnóstico es más elevado en los participantes más jóvenes (40-49 y 50-59 años) y también ha sido superior en las mujeres a los hombres en los tres estudios ($p < 0,05$).

Así, la prevalencia de EPOC en España en los sujetos entre 40 y 69 años, ha experimentado un importante descenso del 59,2% en las dos últimas décadas aunque sin grandes variaciones en los últimos diez años; y se mantiene un muy importante infradiagnóstico, especialmente preocupante en las franjas más jóvenes de edad y en las mujeres. Se prefiere usar el palabra epoc en minúsculas, para resaltar que es una enfermedad con mayúsculas.

Palabras Clave: epoc; infradiagnóstico; prevalencia; tabaco; tendencias.

Joan B. Soriano

Médico epidemiólogo,
Servicio de Neumología,
Hospital Universitario de La Princesa.

Profesor Asociado de Medicina,
Facultad de Medicina,
Universidad Autónoma de Madrid.

Centro de Investigación en Red
de Enfermedades Respiratorias,
Instituto de Salud Carlos III.

jbsoriano2@gmail.com

Introducción

En el año 2012 se publica la primera versión de la Guía Española de la EPOC (GesEPOC)^[1], promovida por SEPAR y otras sociedades científicas, la cual fue actualizada en el 2017^[2]. La EPOC se define como una enfermedad respiratoria caracterizada por síntomas persistentes y por una limitación crónica al flujo aéreo, causada principalmente por el tabaco. Esta limitación al flujo aéreo se suele manifestar en forma de disnea progresiva y se asocia a otros síntomas respiratorios como la tos crónica. Asimismo, la enfermedad se caracteriza también por la presencia de agudizaciones y por la frecuente presencia de comorbilidades que pueden contribuir a la gravedad en algunos pacientes.

El concepto definido por la ATS/ERS^[3], es muy similar al de las guías GesEPOC y al documento GOLD^[4]. Uno de los aspectos más importantes que se incluyen en esta definición es la adición del componente sistémico de la enfermedad. La EPOC se acompaña de consecuencias sistémicas significativas, es decir, que los fenómenos inflamatorios que se producen no solo afectan al árbol bronquial y al parénquima pulmonar, sino que también conllevan una afectación sistémica asociada a la enfermedad.

En resumen, entre las distintas guías internacionales existen más similitudes que diferencias respecto a la caracterización de la EPOC (Tabla I). Los puntos

comunes de estos Documentos de Consenso internacionales se centran en destacar que la obstrucción es escasamente reversible y progresiva, aunque tratable, y que puede ocasionar síntomas no sólo respiratorios sino también a nivel sistémico. En cuanto a la etiología, todas las guías, menos GOLD, incluyen las posibles causas dentro de la definición, haciendo énfasis en el humo de los cigarrillos de tabaco.

Para la confirmación del diagnóstico, las guías de la ATS/ERS^[3], GOLD^[4], y GesEPOC^[2], establecen la necesidad de realizar una espirometría forzada con prueba broncodilatadora, en situación clínica de estabilidad del paciente, para identificar y cuantificar la limitación crónica al flujo aéreo. El diagnóstico se establecerá al demostrar tras una prueba broncodilatadora, un cociente entre el volumen espiratorio máximo en el primer segundo (FEV₁) y la capacidad vital forzada (FVC) inferior a 0,7. Posteriormente, el FEV₁, expresado como porcentaje del predicho según la edad, el sexo y la talla, representará la gravedad de la EPOC. De esta manera EPOC leve se define como un cociente FEV₁/FVC posbroncodilatador <0,7 y un FEV₁ >80% del predicho y EPOC moderada, grave y muy grave se definen con valores de FEV₁ del 50-80%, del 30-50% y <30%, respectivamente.

Recientemente, la *American Thoracic Society* (ATS) y la *European Respiratory Society* (ERS) han propuesto un nuevo criterio espirométrico basado en el uso del

Tabla I.
Definiciones actuales de la EPOC según las diferentes sociedades científicas

AÑO	FUENTE	DEFINICIÓN
2017	GesEPOC ^[2]	Enfermedad respiratoria caracterizada por síntomas persistentes y limitación crónica al flujo aéreo, causada principalmente por el tabaco.
2023	GOLD ^[4]	Enfermedad heterogénea caracterizada por síntomas respiratorios crónicos (disnea, tos y expectoración) debido a anormalidades de la vía aérea (bronquitis, bronquiolitis) y/o alvéolos (enfisema) que causa una persistente, y a menudo, limitación crónica al flujo aéreo.
2004	ATS/ERS ^[3]	Proceso patológico que se puede prevenir y tratar, y se caracteriza por una obstrucción al flujo aéreo que no es completamente reversible. La limitación al flujo aéreo es, por lo general, progresiva y se asocia con una respuesta inflamatoria pulmonar anormal a partículas o a gases nocivos, principalmente causada por el tabaquismo. Aunque la EPOC afecta a los pulmones, también produce consecuencias sistémicas importantes.

ABREVIATURAS: GesEPOC: Guía española de la epoc; GOLD: *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*; ATS: *American Thoracic Society*; ERS: *European Respiratory Society*.

límite inferior de la normalidad (LIN) que corresponde al percentil 5 de la relación FEV_1/FVC de una población sana de referencia^[5]. El uso del cociente $FEV_1/FVC < 0,70$ como criterio diagnóstico de EPOC tiene la ventaja de su sencillez y de no precisar tablas de referencia para su interpretación. Sin embargo, se conoce que el normal envejecimiento del sistema respiratorio provoca una reducción en este parámetro. Por ello, debemos tener en cuenta que el cociente fijo post-broncodilatador puede infraestimar la obstrucción en sujetos jóvenes y sobrediagnosticar a los de edad más avanzada, ya que este cociente desciende fisiológicamente con el envejecimiento. Aunque en los últimos años se está extendiendo el uso del LIN como criterio diagnóstico de la EPOC, la mayoría de los estudios epidemiológicos de prevalencia de la enfermedad se han realizado con el cociente fijo posbroncodilatador.

Estudios de la prevalencia de EPOC en España

Hasta 1997, en España habían sido pocas las publicaciones realizadas en el ámbito epidemiológico con apenas algunos resultados de prevalencia en zonas geográficas limitadas o en colectivos específicos. Esto cambió con los estudios IBERPOC, EPISCAN y EPISCAN II, resumidos a continuación.

IBERPOC

El primer gran estudio epidemiológico poblacional realizado en 1997 en España fue IBERPOC^[6]. Su objetivo era determinar la prevalencia de los síntomas respiratorios y de la limitación crónica al flujo aéreo en España. El análisis se realizó en poblaciones de siete zonas geográficas diferentes con una muestra poblacional extraída de los censos de las áreas referidas con una selección aleatoria de individuos situados en un rango de edad comprendido entre los 40 y 69 años.

La prevalencia de EPOC definida según los criterios ERS antiguos fue del 9,1% (14,3% en hombres y 3,9% en mujeres). El consumo de tabaco fue el factor de riesgo más relevante asociado a la EPOC con una prevalencia del 15% en fumadores, 12,8% en exfumadores y 4,1% en no-fumadores. La mayor prevalencia se encontró en varones fumadores de edad avanzada; así, en aquellos de más de 60 años, con un índice de paquetes-año mayor de 30, la prevalencia se situó en el 40,6%. Además, el estudio IBERPOC encontró diferencias geográficas muy importantes desde sólo el 4,9% de prevalencia en

Cáceres hasta el 18% en Manlleu. Existieron diferencias en la tasa de fumadores entre las dos ciudades, aunque tampoco explicaban la mayor prevalencia de EPOC que se registró en Manlleu. En esta ciudad se encontró un porcentaje de fumadores más bajo que en el resto y un porcentaje de no fumadores mayor que en las otras ciudades estudiadas, ambas de forma significativa (16,1% y 59,4% respectivamente). Otro dato relevante fue la elevada prevalencia observada de EPOC en mujeres no fumadoras con antecedentes de enfermedades respiratorias en la infancia y que no padecían síntomas respiratorios, sugiriendo la implicación de factores ambientales o profesionales asociados a la enfermedad. En el estudio se encontró una asociación independiente entre tener diagnóstico de EPOC y vivir en zonas urbanas, el sexo masculino, la edad avanzada, un alto nivel socioeconómico, la historia de tabaquismo previa y la presencia de síntomas como la bronquitis crónica.

Estudio EPISCAN

El siguiente gran estudio poblacional realizado en el 2007, fue el estudio *Epidemiologic Study of COPD in SpAiN* (EPISCAN)^[7], con el objetivo principal de estimar la prevalencia de EPOC en España incluyendo una serie de objetivos secundarios en relación a tendencias, factores de riesgo, variables diagnósticas y valores de referencia. En este estudio multicéntrico participaron 10 ciudades de acuerdo a cuatro zonas geográficas (norte, sur, levante y centro) del territorio español con el fin de representar la variabilidad geográfica, económica y social de nuestro país. El muestreo del estudio poblacional y aleatorio fue telefónico, incluyendo hombres y mujeres de la población general, de edad entre 40 a 80 años y residentes en España. Se definió EPOC según las recomendaciones GOLD^[2] con la presencia de un cociente espirométrico posbroncodilatador $FEV_1/FVC < 0,7$. La prevalencia de EPOC detectada fue del 10,2% (15,1% en hombres y 5,6% en mujeres) entre la población de 40 a 80 años. En el rango de edad comprendido entre los 70 y 80 años, la prevalencia fue significativamente mayor, de un 22%. La distribución según la gravedad se hizo de acuerdo a la guía GOLD, agrupándose un 56,4% de los diagnosticados en el estadio leve, un 38,3% en el moderado, un 4,6% en el grave y sólo un 0,5% en el muy grave. La prevalencia de fumadores fue del 26% y de exfumadores del 30,9%, siendo las mujeres las que menos fumaban, con un 57% de nunca fumadoras frente al 27,2% de nunca fumadores en los varones. Hubo un alto porcentaje de sujetos diagnosticados de EPOC que eran no fumadores (25,9%). Estos enfer-

Tabla II.
Comparación de los estudios realizados en 1997^[6], 2007^[7], y 2017^[8]

METODOLOGÍA	IBERPOC (1997)	EPISCAN (2007)	EPISCAN II (2017)
Áreas participantes	Burgos, Cáceres, Madrid, Manlleu, Oviedo, Sevilla y Vizcaya	Barcelona, Burgos, Córdoba, Huesca, Madrid, Oviedo, Sevilla, Valencia, Vic y Vigo	Asturias, Barcelona, Burgos, Cáceres, Guadalajara, Huesca, Logroño, Madrid, Murcia, Navarra, Palma de Mallorca, Salamanca, Santander, Sevilla, Tenerife, Valencia, Vigo, Vitoria, y Zaragoza
Edad	40-69 años	40-80 años	> 40 años
Trabajo de campo	Octubre 1996-Abril 1997	Mayo 2006-Julio 2007	Abril 2017-Febrero 2019
Muestreo	Muestreo aleatorio de población general vía censo	Muestreo aleatorio de población general a través de una base de datos disponible comercialmente	Muestreo aleatorio de población general a través de una base de datos disponible comercialmente
Espirómetro	Datospir-200; Sibel S.A., Barcelona, España	Master Scope CT; VIASYS Healthcare, Hoechst, Alemania	Carefusion Jaeger Spiro Vyntus, Alemania
Guías de referencia	ATS 1987	ATS/ERS 2005	SEPAR 2013
Valores de referencia	Roca <i>et al.</i>	Quanjer <i>et al.</i>	Quanjer <i>et al.</i>
EPOC definición	Cociente posbroncodilatador $FEV_1/FVC < 88\%$ del predicho en hombres o $< 89\%$ predicho en mujeres; en los pacientes en los que el test posbroncodilatador no se había realizado, un valor absoluto $FEV_1/FVC < 81\%$ y del $FEV_1 < 70\%$ predicho	Cociente posbroncodilatador $FEV_1/FVC < 0,7$	Cociente posbroncodilatador $FEV_1/FVC < 0,7$ o $FEV_1/FVC < LIN$
Test Broncodilatador	Después de dos inhalaciones de salbutamol, incremento del FEV_1 o $FVC \geq 200$ ml y $> 12\%$ con respecto al basal	Después de dos inhalaciones de salbutamol, incremento del FEV_1 o $FVC \geq 200$ ml y $> 12\%$ con respecto al basal ^[15]	Después de 4 inhalaciones de salbutamol incremento del FEV_1 o $FVC > 200$ ml y $> 12\%$ con respecto al basal ^[14]
Gravedad de la EPOC	FEV_1 prebroncodilatador - Leve: $\geq 70\%$ - Moderado: 50-69% - Grave: $< 50\%$	FEV_1 posbroncodilatador - Leve $\geq 80\%$ - Moderado: 50-80% - Grave: 30-50% - Muy grave: $< 30\%$	FEV_1 posbroncodilatador - Leve $\geq 80\%$ - Moderado: 50-80% - Grave: 30-50% - Muy grave: $< 30\%$
Criterios de exclusión	- Población institucionalizada - Vivir > 6 meses fuera de la residencia habitual - Población con edades diferentes a 40-69 años - Diagnóstico previo de asma	- Población institucionalizada - Residir en áreas administrativas alejadas del hospital de referencia - Población con edades diferentes de los 40-80 años	- Población institucionalizada - Residir en áreas administrativas alejadas del hospital de referencia - Población con edades por debajo de los 40 años

ABREVIATURAS: EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IBERPOC: estudio epidemiológico de la EPOC en España; EPISCAN: *Epidemiologic Study of COPD in Spain*; ATS: *American Thoracic Society*; ERS: *European Respiratory Society*; GOLD: *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*; FEV_1 : volumen espiratorio máximo en el primer segundo de la espiración forzada; FVC: capacidad vital forzada; LIN: límite inferior de la normalidad. % pred: % predicho.

mos eran por lo general mayores de 70 años y más del 60% de ellos pertenecían al estadio de EPOC leve. Como ya se mencionó anteriormente, este dato se puede explicar por la imprecisión del cociente FEV_1/FVC para el diagnóstico en edades avanzadas. En este estudio también se describieron importantes variaciones geográficas en la distribución de la prevalencia de la EPOC en España, llegando incluso a una magnitud de entre el doble y el triple respecto al área de menor prevalencia. Asimismo, se encontró una clara asociación de la enfermedad con el tabaco, la edad avanzada y el nivel sociocultural bajo.

Estudio EPISCAN II

En el 2017, diez años después de la realización del estudio EPISCAN, se llevó a cabo el estudio EPISCAN II en las 17 CC.AA. de España^[8]. Fue un estudio con una metodología prácticamente idéntica al primer EPISCAN, pero con la inclusión de participantes mayores de 40 años, sin límite superior de edad y seleccionados de forma aleatoria a partir de los códigos postales más cercanos a los hospitales participantes. Este estudio puso de manifiesto nuevamente la variabilidad de la prevalencia de la enfermedad alcanzando cifras del 11,8% (14,6% en varones y 9,4% en mujeres) siendo superior en los sujetos mayores de 80 años con prevalencia del 26,1% en mujeres y 34,7% en hombres. Igualmente a anteriores estudios, hubo una elevada variabilidad en la prevalencia entre las 17 CC.AA., con un mínimo del 7,1% en Asturias y un máximo del 17,3% en Cataluña. En este estudio se realizó el análisis de prevalencia de la enfermedad considerando también el LIN con unos resultados globales del 6,0% (7,1% en hombres y 4,9% en mujeres). Se demostró también una clara asociación de la enfermedad con el tabaco, la edad y el bajo nivel socioeconómico de la población. Asimismo, este estudio puso de manifiesto la creciente prevalencia de la enfermedad en las mujeres. Comparado con el primer EPISCAN se objetivó un incremento de EPOC en las mujeres (3,2% frente a 3,2% en 40-49 años, 4,5% frente a 6,6% en 50-59 años, 7,6% frente a 10,0% en 60-69 años y 10,8% frente a 14,5% en 70-79 años).

La metodología de los tres estudios se ha detallado anteriormente, y en la Tabla II se comparan sus principales diferencias y similitudes.

Comparación IBERPOC, EPISCAN y EPISCAN II

Los tres estudios incluyen datos de 17.270 participantes de las bases de los estudios IBERPOC^[6], EPIS-

CAN^[7], y EPISCAN II^[8], realizados en 1997, 2007 y 2017 respectivamente. Todos los participantes tenían realizada una espirometría según los criterios explicados previamente en los anteriores trabajos. El grupo de estudio final fueron los 14.204 participantes que disponían de una espirometría válida y se ajustaban al rango de edad de 40 a 69 años. La tasa de sujetos que rechazó participar en el estudio IBERPOC fue del 30,8% (1792 sujetos), 9,1% (389 sujetos) en EPISCAN y del 26,4% (3392 sujetos) en EPISCAN II (Figura 1).

La prevalencia de EPOC definida por los criterios GOLD en los participantes de 40 a 69 años descendió desde un 21,6% (95% IC 20,7%-23,2%) en 1997 a un 8,8% (95% IC 8,2%-9,5%) en 2017, esto quiere decir, un 59,2% de descenso ($p < 0,001$). En 2007, la prevalencia fue del 7,7% (95% IC 6,8%-8,7%) con un leve ascenso de 1,1 punto porcentual en 2017 ($p = 0,073$) (Figura 2). La distribución de la prevalencia de EPOC acorde a la gravedad según la clasificación GOLD, ha mostrado cambios que se han mantenido en los tres estudios con una reducción en todas las gravedades de la enfermedad desde 1997 a 2017 pero en diferentes proporciones. En 1997 la prevalencia de la enfermedad en fases leves fue del 7,2%, en fases moderadas del 11,8% y en fases graves de 2,3%, descendiendo a 3,7%, 3,6% y 0,8% respectivamente en 2007 y a un 5,0%, 3,2% y 0,4%, respectivamente en 2017. Esta tendencia se mantuvo cuando se incluyeron todos los participantes en 2007 y 2017 (columnas adicionales de la Figura 2). La prevalencia según el LIN fue más baja que la obtenida al utilizar el criterio según el cociente fijo posbroncodilatador en los tres estudios. Esta tendencia se mantuvo cuando el análisis se realizó incluyendo a los participantes de los tres estudios sin límite de edad.

Respecto al análisis por género, la prevalencia de la enfermedad según los criterios de GOLD, fue más elevada en los hombres que en las mujeres en los tres estudios. En los hombres la prevalencia descendió desde un 28,9% (95% IC 27,2%-31,2%) en 1997 a un 15,1% (95% IC 13,5%-16,8%) en 2007 y a un 14,6% (95% IC 13,5%-15,6%) en 2017 (todos los valores de la $p < 0,001$). En las mujeres, la prevalencia de la EPOC también descendió desde un 14,7% (95% IC 13,4%-16,5%) en 1997, a un 5,7% (95% IC 4,7%-6,7%) en 2007 pero con un incremento significativo del 9,4% (95% IC 8,5%-10,2%) en 2017 (todos los valores de la $p < 0,001$).

Al analizar la prevalencia de la enfermedad por tramos de edad se puede observar cómo fue considerablemente superior en los sujetos mayores de 60 años ($p < 0,001$) que en los más jóvenes, siendo esta diferencia más marcada en el estudio IBERPOC. En los tramos de edades más jóvenes se puede objetivar como no existe

Figura 1.

Diagrama de flujo de los participantes incluidos en los tres estudios.

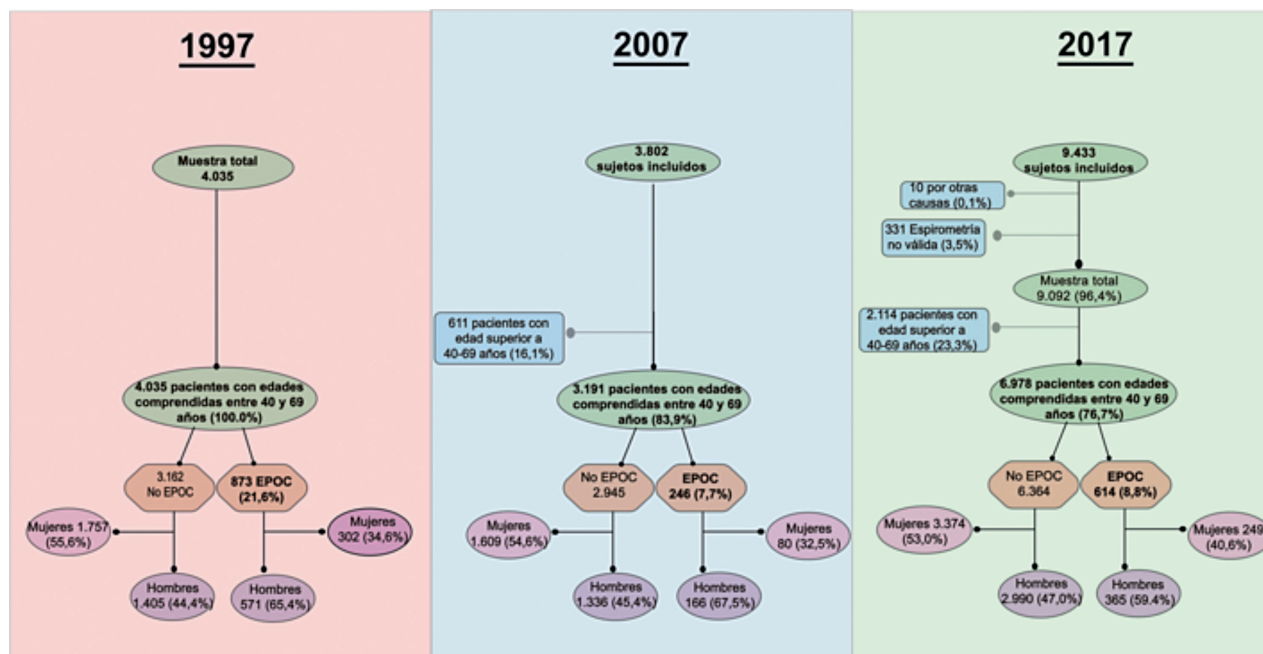
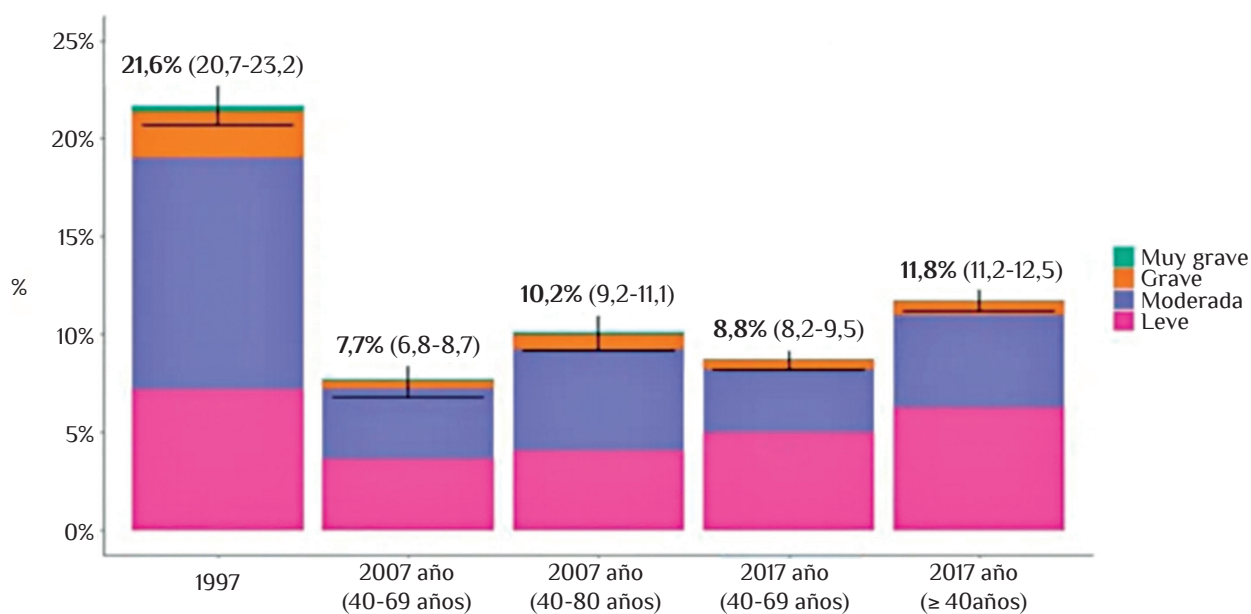


Figura 2.

Cambios en la prevalencia y gravedad de la EPOC desde 1997 a 2017. Las estimaciones se presentan con el intervalo de confianza del 95%.



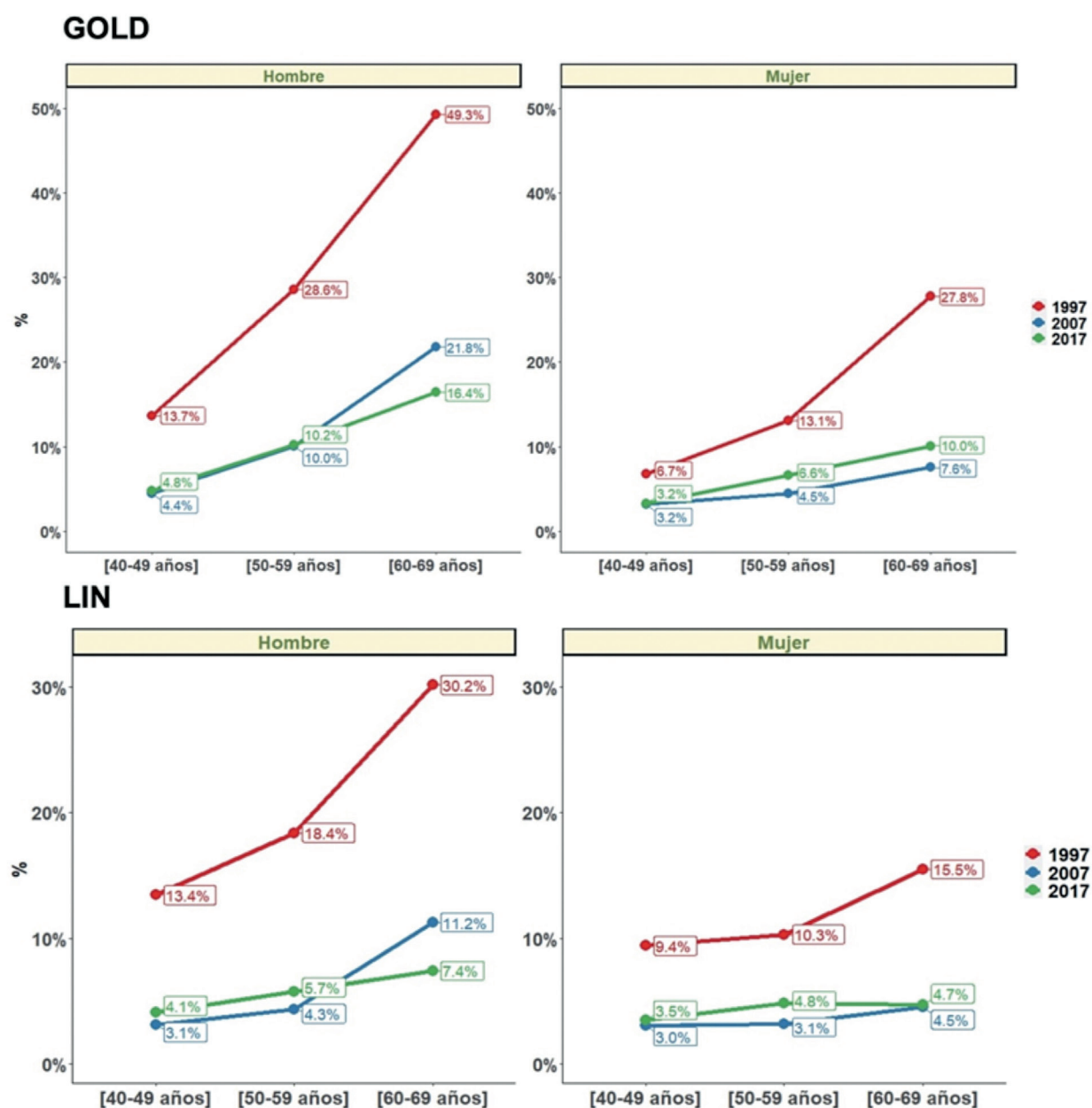
una gran diferencia entre los porcentajes de prevalencia medidos por GOLD y por LIN. Por el contrario, en los tramos de mayor edad estas diferencias sí que son mayores, con porcentajes más elevados según GOLD (Figura 3).

Infradiagnóstico de la EPOC en España

Un aspecto muy importante de los tres estudios de prevalencia que se han realizado en España es el elevado grado de infradiagnóstico de la enfermedad. En

Figura 3.

Cambios en la prevalencia de la EPOC según GOLD y LIN en función de género y edad de los participantes en los estudios de 1997, 2007 y 2017.



el estudio IBERPOC, el 78,2% de los casos confirmados por espirometría no tenían diagnóstico previo de EPOC descendiendo a un 73,0% de infradiagnóstico en EPISCAN y aumentando de nuevo en el EPISCAN II hasta el 74,7%. En IBERPOC además, en el estadio más grave de la enfermedad, hasta un 50% de los enfermos no habían iniciado tratamiento, y en el estadio moderado, solamente el 11% tenía tratamiento pautado.

Un reciente estudio publicado en el 2022, ha puesto de manifiesto que este infradiagnóstico de la enfermedad se produce a nivel mundial^[9]. En este estudio se analizaron 30.874 participantes de los estudios BOLD, PLATINO, EPISCAN y PREPOCOL encontrando un infradiagnóstico del 81,4% entre los participantes con EPOC. Este infradiagnóstico era mayor en los hombres, en los jóvenes, en exfumadores o no fumadores, con bajos niveles educativos y en fases más leves de la enfermedad. Este dato es muy preocupante dado que la EPOC supone la tercera causa de mortalidad a nivel mundial. A pesar de que en las últimas décadas se han difundido Guías de Práctica Clínica tanto a nivel nacional como internacional, el infradiagnóstico y el pobre reconocimiento de esta enfermedad sigue siendo elevado. Esto conlleva un diagnóstico de la enfermedad en fases más avanzadas en las que las intervenciones terapéuticas tendrán un menor resultado y con implicaciones pronósticas más desfavorables para los pacientes.

En particular, en España el infradiagnóstico de EPOC no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los estudios realizados en 1997, 2007 y 2017 en los participantes entre los 40 y los 69 años. En 1997, el infradiagnóstico de la enfermedad fue del 77,6% (IC95% 72,9-82,9), 78,4% (IC95% 74,8-81,2) en 2007 y 78,2% en 2017 (IC95% 73,5-81,1), ($p=0,95$). Al analizar el infradiagnóstico de la enfermedad por género y edad (Figura 4), se encontraron diferencias significativas. El infradiagnóstico fue más elevado en las edades más jóvenes de los participantes (40-49 y 50-59 años) que en el tramo de edad superior a los 60 años. En el tramo de edad de los participantes masculinos más jóvenes (40 a 49 años) y los de mayor edad (60-69 años) el infradiagnóstico de la enfermedad aumentó desde 1997 a 2017. En las mujeres, por el contrario, el infradiagnóstico de la enfermedad en todos los tramos de edad ha descendido, aunque a nivel global la tasa de infradiagnóstico ha sido más elevada en las mujeres que en los hombres en los tres estudios ($p < 0,05$). De los 246 sujetos diagnosticados en EPISCAN de EPOC, sólo 24 sujetos (9,8%) referían diagnóstico previo de EPOC y de los 614 participantes del EPISCAN II, sólo 103 (16,8%) tenían este diagnóstico.

Respecto a la gravedad del infradiagnóstico en los participantes entre 40-69 años se encontró un 47,9% de los sujetos en fases leves de la enfermedad, un 46,1% en fases moderadas, un 5,7% en graves y sólo un 0,3% en muy graves.

Figura 4.
Infradiagnóstico de la EPOC en función de género y edad de los participantes en los estudios de 1997, 2007 y 2017.

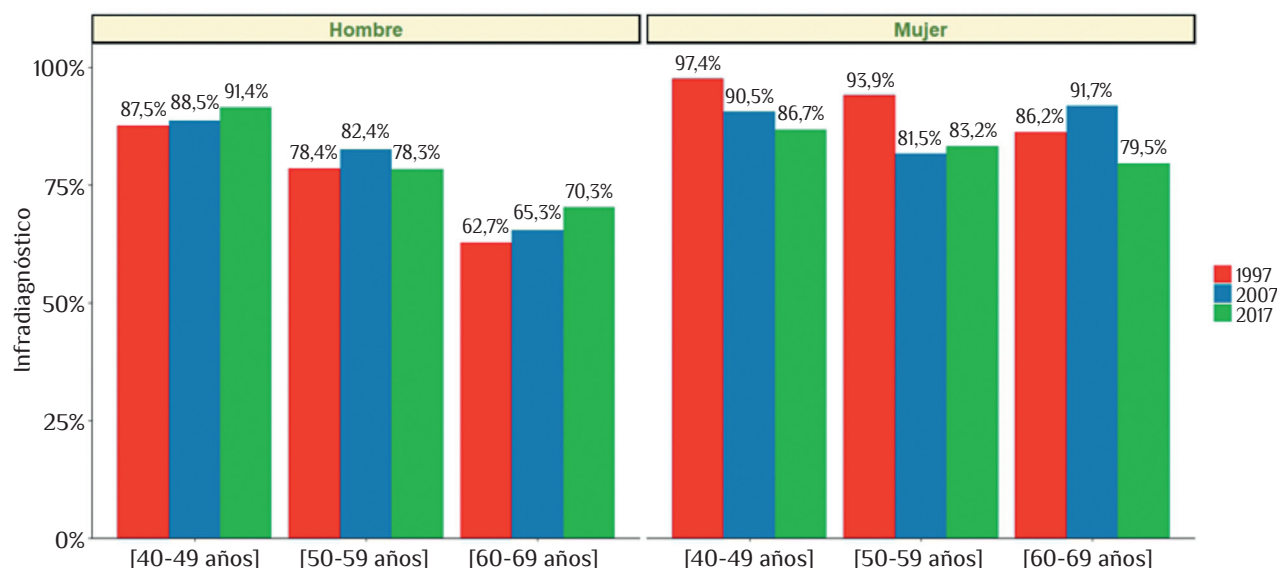


Figura 5.

Mapa de España con la distribución geográfica de las ciudades que participaron en los tres estudios epidemiológicos de EPOC en España^[6-8].



Diferencias geográficas

En la Figura 5 se muestra en el mapa de la geografía española las seis ciudades que participaron en los tres estudios. Estas ciudades fueron Oviedo, Burgos, Sevilla y Madrid. En Cataluña hubo una pequeña diferencia en la localización de los municipios participantes. En IBERPOC participó el municipio de Manlleu, en EPISCAN las ciudades de Vic y Barcelona, y en EPISCAN II únicamente Barcelona.

El análisis de estas áreas estudiadas que participaron en los tres estudios, ha confirmado un sustancial descenso en la prevalencia de EPOC desde IBERPOC a EPISCAN II pero con importantes diferencias geográficas. La prevalencia de EPOC más elevada de las cinco regiones se encontró en Cataluña en 1997, siendo casi el doble de la encontrada en Andalucía que fue la región con la prevalencia más baja. En el 2007, Asturias fue la comunidad con una prevalencia más elevada y Castilla y León presentó la prevalencia más baja. Por último, en el 2017 Cataluña volvió a presentar la prevalencia más elevada, y por el contrario Asturias la más baja (Tabla III). Andalucía ha sido una de las comunidades autónomas en las que se ha objetivado una tendencia mantenida en el descenso de la prevalencia de la enfermedad.

Al analizar por género, llamativamente la prevalencia de la enfermedad en las mujeres en los tres estudios ha sido superior a la encontrada en los hombres, salvo

en la Comunidad de Madrid en la que en EPISCAN II, en los participantes entre 40 y 69 años, se objetivó una mayor prevalencia en los hombres.

El hábito tabáquico fue analizado para intentar esclarecer estas diferencias geográficas en la prevalencia y en el género. En 1997, la prevalencia más baja de tabaquismo se encontró en Cataluña, con un 15,9% de fumadores activos. Sin embargo, esta tendencia cambió a la inversa en el 2017 con una de las tasas más elevadas de tabaquismo activo (28,4%). Por el contrario, en 1997 Andalucía fue la región con la prevalencia más elevada de fumadores (33,7%) con una importante reducción en 2017 (26%). Asturias y Castilla y León han mantenido una tendencia estable con las tasas más bajas de tabaquismo y Madrid ha sido una de las regiones con las tasas más elevadas de tabaquismo activo mantenido a lo largo de las dos décadas.

En el análisis por género se ha podido observar como en los hombres el hábito tabáquico ha ido disminuyendo en todas las regiones, salvo en Cataluña en la que ha habido un incremento entre el 2007 (30,2%) y el 2017 (32,3%). Por el contrario, en las mujeres la tendencia ha sido a la inversa, con un aumento creciente muy llamativo especialmente entre 1997 y 2007. El mayor incremento se ha registrado en Cataluña (de un 5,7% a un 24,2%) y en la Comunidad de Madrid donde se ha objetivado el mayor porcentaje de mujeres fumadoras en 2017 (28,2%).

Tabla III.

TODOS HOMBRES					MUJERES							
	1997	2007	2017	% de cambio entre 1997 y 2017	1997	2007	2017	% de cambio entre 1997 y 2017	1997	2007	2017	% de cambio entre 1997 y 2017
Andalucía	18,1	7,9*	4,9*	-73	10,8	4,8*	3,2*	-71	24,8	11,4*	6,4*	-75
Asturias	20,6	12,7	4,2*	-80	13,9	7,7	2,4*	-83	27,4	17,2	5,8*	-79
Castilla y León	25,8	4,0*	6,6*	-75	22,1	1,6*	4,4*	-81	29,6	6,7*	10,1*	-66
Cataluña	36,3	9,5*	15,0*	-59	29,3	6,2*	9,1*	-69	43,7	13,1*	20,4*	-54
Madrid	21,5	8,8*	10,6*	-51	12,4	4,9*	12,7	+1,02	31,4	13,6*	8,8*	-72

* Diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) entre 2007 y 2017 frente a 1997.

En resumen, estos resultados muestran que la prevalencia según la definición GOLD en España, en la población de 40-69 años detectada entre 1997 y 2017, ha experimentado un descenso muy significativo de un 59,2%. Sin embargo, hay que recalcar que en la última década no se han producido cambios significativos (incremento de un 7,7 a un 8,8%) con un aplanamiento virtual de esta tendencia.

Asimismo, se ha objetivado un importante cambio de la enfermedad respecto al género, disminuyendo la prevalencia en los hombres en los tres estudios e incrementándose significativamente en las mujeres. La edad, el tabaco, el bajo nivel educativo, el diagnóstico previo de bronquitis/EPOC y los síntomas respiratorios fueron los factores de riesgo más asociados al diagnóstico de la enfermedad.

El descenso en la prevalencia de EPOC en España detectada a lo largo de las dos últimas décadas, sigue la tendencia de otros estudios europeos^[10,11], y del estudio americano NHANES^[12], en los que también se describen descensos en la prevalencia, especialmente desde la década de los noventa hasta el 2000. En el estudio *Global Burden of Disease* (GBD) se analizaron las grandes diferencias en la prevalencia encontradas a nivel mundial con un descenso de ésta del 14,3% ajustada por la edad y al crecimiento poblacional entre 1990 y 2017^[13]. Este importante descenso en la tendencia en los últimos 20 años puede ser la

consecuencia de una larga lista de factores, incluido el éxito global o regional en las medidas de control del tabaco y las reducciones en la contaminación ambiental en las ciudades con más automóviles eléctricos y entornos de trabajo más limpios.

Uno de los datos más preocupantes que pone de manifiesto el presente trabajo es la elevada frecuencia de infradiagnóstico de la enfermedad en España en los sujetos entre 40 y 69 años, a lo largo de las dos últimas décadas. Pero quizá lo más preocupantes es que esta tendencia se mantiene al alza. Asimismo, uno de los datos más llamativos hace referencia nuevamente a la diferencia de género con tasas de infradiagnóstico también en aumento en las mujeres. Las altas tasas de infradiagnóstico son una tónica constante en los estudios epidemiológicos internacionales y nacionales. Los recientes datos del estudio CONOCEPOC han puesto de manifiesto que un 24,8% de la población adulta en España declara padecer síntomas respiratorios crónicos^[14]. Sin embargo, solo el 51,6% de esos individuos han visto a un médico y solo el 68,7% de ellos ha realizado una espirometría. De estos datos se pueden sacar dos conclusiones. La primera es que existe un pobre conocimiento de la enfermedad por parte de los pacientes que padecen síntomas respiratorios. De hecho, esta infraestimación de los síntomas en los estadios precoces de la enfermedad y de su posible gravedad, hace que los enfermos con EPOC acudan tardíamente a la consulta, por lo que son diagnosticados en fases más

avanzadas de la enfermedad. Este fenómeno se refleja en los datos que demuestran que el infradiagnóstico a nivel global de los tres estudios ha sido superior en las fases más leves de la enfermedad. En segundo lugar, existe una infrautilización de la espirometría, especialmente en el ámbito de la Atención Primaria, escenario ideal para poder llevar a cabo el cribado de pacientes de riesgo de EPOC. Para ello es esencial que la espirometría se realice de forma rutinaria y con la adecuada calidad en ese nivel asistencial. Sin embargo, la evidencia actual es que esto dista mucho de la realidad. Existe una escasa disponibilidad de recursos y materiales en los centros de Atención Primaria y una falta en la formación específica del personal sanitario y en su continuidad, que en muchas ocasiones se refleja en un escaso seguimiento de las normativas, tanto en las calibraciones y en la limpieza del aparataje como en las recomendaciones que deben hacerse previamente al paciente. La existencia de campañas educativas, la protocolización de las actuaciones en la práctica médica, la disponibilidad de los equipos y espacios, y la formación periódica para la realización de espirometrías del personal sanitario, son algunas de las explicaciones que pueden avalar las diferencias en el infradiagnóstico existentes en las comunidades autónomas.

Ante la gran problemática que existe con el diagnóstico espirométrico de EPOC en Atención Primaria y también en países con pocos recursos, se han planteado el uso de otros dispositivos diagnósticos más sencillos como Vitalograph COPD-6^[15]. Con este dispositivo, se puede medir el volumen espiratorio forzado en 6 segundos (FEV₆), parámetro más fácil de determinar, que puede ser un sustituto aceptable de la FVC para el diagnóstico de obstrucción en adultos. Otro de los instrumentos que también se ha sugerido es el empleo del pico flujo espiratorio (PEF) con valores <250 L/min en mujeres y <350 L/min en hombres y el uso de cuestionarios como herramienta de *screening* o *case-finding*. Se deben realizar más estudios para evaluar el rendimiento de estos instrumentos y poder determinar si su implementación se asocia con mejores resultados clínicos. En los últimos dos años y a raíz de la pandemia causada por la COVID-19, en España los laboratorios de función respiratoria se han visto paralizados en los meses de mayor riesgo de contagio durante las primeras olas. En los centros de Atención Primaria, se han ido retomando el uso de las espirometrías, pero a día de hoy todavía son muchos los ambulatorios en los que se sigue sin utilizar esta prueba diagnóstica. Todo esto puede conllevar todavía un mayor infradiagnóstico de la enfermedad en los próximos años. Es por ello, que el uso de herramientas simples para detectar la EPOC, o para identificar a los pacientes que necesitan someterse a una espirometría

de confirmación, sería un paso significativo para reducir el infradiagnóstico y, al mismo tiempo, proporcionar un uso más eficaz de los recursos disponibles.

Respecto a la diferencia de género, Lamprecht *et al.*^[9] en su publicación describían que la tasa de infradiagnóstico de la enfermedad a nivel mundial era más elevada en los hombres que en las mujeres, con excepción de España. En nuestro país las cifras de infradiagnóstico fueron superiores en las mujeres que en los hombres. Esta diferencia detectada se puede deber a diferentes causas. En primer lugar porque la EPOC aún se considera una enfermedad que afecta fundamentalmente a varones, lo que constituye un sesgo diagnóstico. En segundo lugar, la ansiedad y depresión que a veces provocan en la mujer una percepción distinta de la disnea pueden retrasar el diagnóstico, y por último, la infrautilización de la espirometría y el incremento del tabaquismo en las mujeres españolas a edades tempranas.

Sin duda aún hay mucho terreno donde mejorar en la estrategia de la EPOC, comenzando por mejorar la implementación del cribado y la espirometría en los centros de Atención Primaria y quizá en otros ámbitos como puede ser la farmacia comunitaria o los reconocimientos laborales. También la concienciación y publicidad de la EPOC como una enfermedad de elevada mortalidad y con una elevada carga económica y social, con el fin de conseguir el mismo conocimiento de esta patología en la población como con el infarto o los ictus.

Tendencias futuras de la epidemiología de la EPOC

Tras la evaluación de estos tres estudios epidemiológicos en España, podemos aventurarnos a plantear cuál será el futuro de la EPOC en nuestro entorno. En primer lugar, las previsiones de la OMS auguran un crecimiento continuo de la mortalidad por EPOC, y por lo tanto, un crecimiento paralelo del gasto sanitario derivado de la misma. Como ocurre con otras enfermedades crónicas, la distribución de la EPOC depende fundamentalmente de dos factores: de los efectos relacionados con la exposición tabáquica y del envejecimiento paulatino de la población. Actualmente el porcentaje de individuos de más de 65 años se sitúa en el 19,6% del total de la población, y se prevé que alcanzará un máximo del 31,4% en torno al 2050 empezando a descender en ese momento. Es por ello, que se puede esperar que las cifras de prevalencia de EPOC sigan aumentando en España. En segundo lugar y relacionado con el hábito tabáquico, además de los cigarrillos convencionales, en

los últimos años el cigarrillo electrónico se ha extendido mucho y muy rápidamente entre la población joven. La proporción de adolescentes y personas adultas jóvenes que han probado o utilizan los cigarrillos electrónicos es alarmante y va en aumento con un consumo de cigarrillos electrónicos entre los estudiantes de 14 a 18 años del 22,8% en el último año. Aunque comparativamente la proporción de adolescentes no fumadores que utilizan estos productos sea menor que entre los fumadores, los datos son preocupantes e indican el rápido desarrollo de un nuevo mercado para el uso y dependencia de la nicotina, con consecuencias impredecibles dada la baja percepción de riesgo de estos productos. Por último, las perspectivas para el futuro contemplan un rejuvenecimiento y una feminización de la EPOC. Debido al retraso de hasta 20 años durante el siglo XX de la iniciación masiva de la mujer en el hábito de fumar, puede anticiparse un incremento de todas las enfermedades crónicas asociadas al envejecimiento y al tabaco que será desproporcionadamente mayor en las mujeres que en los hombres.

Conclusiones

La prevalencia de la epoc en España, en los sujetos de 40 a 69 años, ha experimentado una importante reducción del 59,2% entre los años 1997 y 2017, aunque no han existido cambios significativos en la prevalencia en España entre 2007 y 2017. El criterio espirométrico del LIN varía respecto al cociente fijo FEV_1/FVC especialmente en los pacientes mayores de 60 años con un menor número de sujetos diagnosticados de epoc. Se ha producido un cambio en la tendencia de la enfermedad con una mayor prevalencia en las mujeres que en los hombres relacionado con el hábito tabáquico en la última década. Los factores de riesgo asociados con el diagnóstico de epoc en el estudio han sido el tabaquismo, la edad avanzada, el sexo masculino, los diagnósticos previos de enfermedad respiratoria, el bajo peso y la presencia de sintomatología respiratoria. El porcentaje de fumadores activos y no fumadores ha descendido en las últimas dos décadas con un aumento en el porcentaje de exfumadores. En las mujeres ha aumentado considerablemente el número de fumadoras. El infradiagnóstico de la enfermedad en las últimas dos décadas ha ido en aumento con una clara tendencia al alza en las mujeres. Existen importantes diferencias geográficas en la prevalencia de la enfermedad a nivel nacional que no se pueden explicar únicamente por los cambios en el hábito tabáquico y que probablemente no hayan sido estudiadas. En definitiva, parece apropiado que al igual que el sida, ya sin acrónimo, se use el palabra epoc en minúsculas, para resaltar que es una enfermedad con mayúsculas^[16].

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Tratamiento farmacológico de la EPOC estable. Archivos de Bronconeumología. 2012;48(7):247-57.
- [2] Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Guía española de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (GesEPOC) 2017. Tratamiento farmacológico en fase estable. Archivos de Bronconeumología. 2017;53(6):324-35.
- [3] Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. American Thoracic Society. Am J Respir Crit Care Med. 1995;152(5 Pt 2):S77-121.
- [4] Agustí A, Celli BR, Criner GJ, Halpin D, Anzueto A, Barnes P, Bourbeau J, Han MK, Martinez FJ, Montes de Oca M, Mortimer K, Papi A, Pavord I, Roche N, Salvi S, Sin DD, Singh D, Stockley R, López Varela MV, Wedzicha JA, Vogelmeier CF. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2023 Report: GOLD Executive Summary. Eur Respir J. 2023 Apr 1;61(4):2300239. doi: 10.1183/13993003.00239-2023. PMID: 36858443; PMCID: PMC10066569.
- [5] Pellegrino R. Interpretative strategies for lung function tests. European Respiratory Journal. 2005;26(5):948-68.
- [6] Sobradillo V, Miravittles M, Jiménez CA, Gabriel R, Viejo JL, Masa JF, et al. Estudio IBERPOC en España: prevalencia de síntomas respiratorios habituales y de limitación crónica al flujo aéreo. Archivos de Bronconeumología. 1999;35(4):159-66.
- [7] Miravittles M, Soriano JB, García-Río F, Muñoz L, Duran-Tauleria E, Sánchez G, et al. Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. Thorax. 2009;64(10):863-8.
- [8] Soriano JB, Alfageme I, Miravittles M, de Lucas P, Soler-Cataluña JJ, García-Río F, et al. Prevalence and Determinants of COPD in Spain: EPISCAN II. Archivos de Bronconeumología. 2021;57(1):61-9.
- [9] Lamprecht B, Soriano JB, Studnicka M, Kaiser B, Vanfleteren LE, Gnatiuc L, et al. Determinants of Underdiagnosis of COPD in National and International Surveys. Chest. 2015;148(4):971-85.
- [10] Bhatta L, Leivseth L, Mai XM, Chen Y, Henriksen AH, Langhammer A, et al. Prevalence and trend of COPD from 1995-1997 to 2006-2008: The HUNT study, Norway. Respiratory Medicine. 2018;138:50-6.
- [11] Backman H, Vanfleteren L, Lindberg A, Ekerljung L, Stridsman C, Axelsson M, et al. Decreased COPD prevalence in Sweden after decades of decrease in smoking. Respir Res. 2020;21(1):283.
- [12] Ford ES, Mannino DM, Wheaton AG, Giles WH, Presley-Cantrell L, Croft JB. Trends in the Prevalence of Obstructive and Restrictive Lung Function Among Adults in the United States. Chest. 2013;143(5):1395-406.
- [13] Soriano JB, Kendrick PJ, Paulson KR, Gupta V, Abrams EM, Adedoyin RA, et al. Prevalence and attributable health burden of chronic respiratory diseases, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. The Lancet Respiratory Medicine. 2020;8(6):585-96.
- [14] Calle Rubio M, Rodríguez Hermosa JL, Miravittles M, López-Campos JL. Determinants in the Underdiagnosis of COPD in Spain-CONOCEPOC Study. JCM. 2022;11(9):2670.
- [15] Siddharthan T, Pollard SL, Quaderi SA, Rykiel NA, Wosu AC, Alupo P, et al. Discriminative Accuracy of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Screening Instruments in 3 Low- and Middle-Income Country Settings. JAMA. 2022;327(2):151.
- [16] Ancochea J, Soriano JB. La EPOC en España al inicio de una nueva década. Arch Bronconeumol. 2021;57(1):1-2. doi: 10.1016/j.arbres.2020.01.025. PMID: 32204954.

INSTRUCCIONES para los AUTORES

Medicina Respiratoria es una publicación periódica, independiente y especializada, escrita en castellano, dirigida principalmente a neumólogos y otros especialistas con interés prioritario en el ámbito de la Neumología. Tiene como objetivos la formación continuada y la difusión de conocimientos científicos de interés clínico y profesional relacionados con la Neumología. La revista publica artículos cuyo estilo y alcance deben ser los de una revisión selectiva, que refleje el estado conceptual y las opiniones actuales sobre los aspectos más relevantes del tema escogido. El texto debe apoyarse en y referirse a bibliografía seleccionada, no exhaustiva.

Normas de publicación

Las Instrucciones para los Autores están en consonancia con los requisitos uniformados propuestos por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (N Engl J Med 1991;324:424-8) y *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals* (N Engl J Med 1997;336:309-15).

Las revisiones a publicar en Medicina Respiratoria serán encargadas por los directores u otros miembros del Comité Editorial. No obstante, la participación espontánea que satisfaga los requisitos y estilo de la revista será considerada con especial atención por su Comité Editorial. Los interesados en contribuir con un manuscrito deberán antes enviar su propuesta a la editorial de la revista. La propuesta debe incluir una descripción breve del objetivo y el método de la revisión que se pretende. Los manuscritos se presentarán en la forma más atractiva e inteligible, con intención de llegar a todos los lectores. En ocasiones resultará inevitable tratar temas de interés restringido, pero es deseable que los temas sean de interés general.

Los manuscritos enviados a Medicina Respiratoria deberán ser originales y no encontrarse bajo consideración simultánea por otra revista. En caso de que exista, los autores deberán señalar su dependencia comercial, financiera o institucional en relación con el tema objeto de revisión. La opinión expresada por los autores no refleja necesariamente la opinión de la Dirección de Medicina Respiratoria. Todo material publicado, incluidas figuras y tablas, debe estar libre de *copyright* o acompañado de las autorizaciones correspondientes, y no es responsabilidad editorial la verificación de este punto.

Características del Manuscrito

Los manuscritos se publicarán en castellano. Especificarán el título y título resumido. Se acompañarán de resumen y de 3 o 4 palabras clave. Preferentemente, irán firmados por un solo autor y, en cualquier caso, las personas

listadas como autores serán aquellas que de forma sustancial y directa hayan contribuido a la concepción, diseño y desarrollo del trabajo, por lo que su número deberá restringirse al mínimo posible. La dirección para correspondencia será la del autor principal.

Todos los manuscritos deberán enviarse en papel y soporte electrónico (Word, sobre disquete o CD) con las páginas numeradas e identificadas con título abreviado. Se revisarán por el Comité Editorial y, si fuera necesario, sufrirán modificaciones menores de forma, en consonancia con el estilo de la revista. Si existen fuentes de financiación, éstas deben especificarse.

La primera página contendrá el título y, el nombre del autor, su afiliación y dirección para correspondencia, incluido el correo-e y las fuentes de financiación si las hubiera. En la parte inferior de la página se especificará el título abreviado propuesto y las palabras clave. La segunda contendrá el resumen, que deberá ser una breve explicación del contenido de la revisión, en menos de 200 palabras (1.500 - 1.800 espacios), entendible sin recurrir al texto. Los artículos se dividirán en las secciones que el autor considere oportuno, de manera que el artículo se desarrolle de una forma atractiva y fácilmente legible.

La longitud máxima del texto será en torno a 15-16 hojas Din A4 (sin contar las dos primeras páginas, las figuras, tablas, leyendas y bibliografía), escritas en Arial, cuerpo 12 (aprox. 20.000 espacios), a doble espacio (interlineado 2), y con un margen de 25 mm en ambos lados. Las abreviaturas y nombres inusuales deben describirse en su primera aparición en el texto. En beneficio de los lectores se deberá reducir su número al mínimo indispensable.

Las referencias bibliográficas, con un máximo aconsejable de 50, se citarán y numerarán según el orden consecutivo de aparición en el texto e incluirán el nombre de los primeros tres autores seguidos de *et al.*, o de todos ellos si no fueran más de seis. Las citas deben incluir el título completo y la fuente de información. El nombre de las revistas, libros y publicaciones electrónicas se abreviará como en el *Index Medicus*. El material no publicado o las experiencias personales no publicadas no deben citarse. Los artículos aceptados para su publicación, pero aún no publicados, deben aparecer con el nombre de la revista receptora seguido de la expresión (en prensa). La exactitud de las citas es responsabilidad de los autores.

Las figuras y tablas deberán ser originales y se citarán en el texto según orden de aparición. Es deseable que su número no pase de seis. Se les asignará un número (arábigo si se trata de una figura o romano si se trata de una tabla). Las figuras deben ser de calidad y estar adecuadamente dibujadas o fotografiadas. También se aceptarán figuras en formato electrónico. Una sola copia de cada imagen es suficiente. Podrán ser agrupadas, reducidas o incluso suprimidas, según consideración editorial. Para cada figura o tabla se enviará una breve leyenda conjuntamente en una hoja para tal fin.

Envío del manuscrito

Los manuscritos se deben enviar en formato electrónico a:

jlviejo4@gmail.com Secretario de la publicación.

El envío y subsiguiente publicación de un artículo en Medicina Respiratoria implican la cesión de su *copyright* a la propiedad de la revista, con el derecho exclusivo a su reproducción en cualquier forma.

