

Revista de la Asociación Mexicana de
Medicina Crítica y Terapia Intensiva

Volumen
Volume **16**

Número
Number **6**

Noviembre-Diciembre
November-December **2002**

Artículo:

**Enfermedad pulmonar obstructiva
crónica. Nuevos tratamientos**

Derechos reservados, Copyright © 2002:
Asociación Mexicana de Medicina Crítica y Terapia Intensiva, AC

**Otras secciones de
este sitio:**

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

*Others sections in
this web site:*

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Edigraphic.com

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Nuevos tratamientos

Dr. Raymundo Pérez Cruz*

RESUMEN

Se denomina enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) a las alteraciones crónicas lentamente progresivas del aparato respiratorio que se caracterizan por un flujo inspiratorio máximo reducido durante una espiración forzada. La EPOC es la cuarta causa de muerte en los Estados Unidos. El humo del tabaco, la contaminación ambiental, la exposición a polvos orgánicos e inorgánicos y gases tóxicos, y la deficiencia de α_1 -antitripsina son los factores de riesgo relacionados con la EPOC. Los pacientes con EPOC tienen limitación del flujo aéreo, hiperinflación, alteraciones en el intercambio gaseoso y de la circulación pulmonar. La evaluación de los pacientes con EPOC se basa en el interrogatorio, los estudios radiográficos y las pruebas de funcionamiento pulmonar; la exploración física tiene sensibilidad baja.

Palabras clave: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, factores de riesgo, fisiopatología, evaluación.

Esta enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se caracteriza por el desarrollo progresivo de limitación del flujo de aire en la vía aérea que no es completamente reversible.¹

El término EPOC involucra a:

- Bronquitis obstructiva crónica.
- Obstrucción de vías aéreas pequeñas.
- Enfisema.
- Aumento del espacio aéreo y destrucción del parénquima pulmonar.
- Pérdida de elasticidad pulmonar.^{1,2}

SUMMARY

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is the name of a group of chronic and slowly progressive respiratory disorders characterized by reduced maximal expiratory flow during forced exhalation. COPD is the fourth leading cause of death in the United States. Cigarette smoking, air pollution, occupational exposures to either organic or inorganic dust and noxious gases, and α_1 -antitrypsin deficiency are the risk factors linked to COPD. Airflow limitation, hyperinflation, impaired gas exchange and pulmonary circulation malfunction are present in patients with COPD. The evaluation of COPD is on the basis of history, radiographic studies and pulmonary function tests; physical examination has poor sensitivity.

Key words: *Chronic obstructive pulmonary disease, risk factors, physiopathology, evaluation.*

Epidemiología

- 14 millones de estadounidenses tienen EPOC.
- 14% de hombres blancos fumadores tuvieron obstrucción de aire comparados con 3% de mujeres blancas no fumadoras.
- 4^a causa de muerte en EUA.

Factores de riesgo

- Tabaquismo.
- Contaminación del aire (dióxido sulfúrico).
- Químicos ambientales (cadmio).
- Tabaquismo pasivo.²

INFLAMACIÓN

El reconocimiento de que la inflamación crónica de las vías aéreas tienen un papel importante en la producción de los síntomas del asma, han hecho

* Jefe del Servicio de Cuidados Intensivos del Hospital de la Sociedad Española de Beneficencia de Puebla.
Servicio de Cuidados Intensivos Adultos. Hospital de la Sociedad Española de Beneficencia de Puebla.

que se utilicen más los tratamientos antiinflamatorios, principalmente corticoesteroides inhalados.

En la EPOC también hay un proceso inflamatorio, pero es diferente en cuanto a células inflamatorias, efectos inflamatorios y respuesta al tratamiento.³

Mediadores celulares de la inflamación

Estudios histopatológicos muestran que la mayor inflamación en la EPOC se da en vías aéreas periféricas (bronquiolos) y parénquima pulmonar. Los bronquiolos son obstruidos por fibrosis, infiltrado con macrófagos y linfocitos T. Hay destrucción del parénquima pulmonar y un incremento en el número de macrófagos y linfocitos T (CD8 citotóxicos). Los macrófagos parecen tener un papel importante, ya que estas células son cinco a diez veces más numerosas, se activan y se localizan en los sitios del daño, y producen los cambios patológicos en la EPOC.

Con el humo del cigarro u otros irritantes, los macrófagos liberan: factor neutrófilo-quimiotáxico, leucotrieno B4 e interleucina 8. Neutrófilos y macrófagos liberan proteinasas que rompen el tejido conectivo en el parénquima pulmonar, resultando en enfisema y estimulación del moco.

Desequilibrio de la proteasa y anaproteasa

Muchas proteasas rompen los componentes del tejido conectivo, particularmente elastina, produciendo enfisema del parénquima pulmonar. Se ha puesto mucha atención en la elastasa y proteinasa 3, las cuales son proteasas derivadas de neutrófilos. La evidencia de la degradación de la elastina en la EPOC, se produce por la gran degradación de desmocina, derivada de las uniones de elastina, en fumadores con pérdida rápida de la función pulmonar así como en la pérdida normal.

La elastasa neutrófila es inhibida por alfa-antitripsina, en el parénquima pulmonar, y su deficiencia podría predisponer al enfisema. En pacientes con enfisema, hay un incremento en la concentración de fluido broncoalveolar, y expresión por los macrófagos de matriz de metaloproteinasa-1 (colagenasa) y matriz de metaloproteinasa-9 (gelatinasa B).

El humo del cigarrillo puede inducir inflamación e incrementar la liberación de proteinasa que son contrarrestadas por las antiproteasas, en cantidades suficientes para prevenir la lesión del parénquima, pero en fumadores con EPOC desarrollada, la producción de antiproteasa puede ser inadecuada para neutralizar los efectos de múltiples proteasas,

tal vez por el polimorfismo genético y la producción de esas proteínas.³

Efectos sistémicos

Las concentraciones circulantes de interleucina-6 y de proteína-C-reactiva, se incrementan incluso en la etapa estable, así como en las exacerbaciones. Algunos pacientes, particularmente aquéllos con enfisema predominante, tienen una pérdida importante de peso, que es un factor predictor del aumento de la mortalidad que es independiente de la función reducida del pulmón.

La pérdida de peso en EPOC, como en otras enfermedades crónicas inflamatorias, se ha asociado a un incremento de los niveles circulantes de TNF-alfa y receptores solubles del TNF, y con liberación del TNF-alfa de células circulantes. Estos incrementos están asociados a incremento en los niveles de leptina, la cual contribuye a la pérdida de peso en estos pacientes. La pérdida de peso en el EPOC se incrementa por el aumento del metabolismo con pérdida del músculo esquelético.

Este consumo de músculo esquelético produce debilidad y exacerba la disnea. En estos músculos hay gran disminución en la miosina de cadena pesada. Estos efectos sistémicos del EPOC-debilidad muscular, esquelética y respiratoria se deben de tomar en cuenta en la rehabilitación del paciente.^{1,3}

Mecanismos amplificados

Los cambios inflamatorios y el desequilibrio, que ocurre en EPOC, se observa también en fumadores sin EPOC, pero en menor grado. Estas observaciones demuestran que la caída acelerada en la función pulmonar puede ir unida a una amplificación de la respuesta pulmonar a los irritantes, por el incremento de la producción de proteínas inflamatorias y enzimas o por el mecanismo endógeno defectuoso antiinflamatorio o antiproteasa. Estas diferencias pueden ser explicadas por polimorfismo de los genes decodificantes de citoquinas, proteasas, antiinflamatorios (proteínas), y antiproteasas.^{1,2,4}

Otra hipótesis señala que esas diferencias están unidas a una infección viral latente. El adenovirus con secuencia E1A es el que más se detecta en pulmones de pacientes con EPOC. El tabaquismo es la principal causa de EPOC, pero el dejar de fumar muchas veces no resulta eficaz para la resolución de la respuesta inflamatoria de la vía aérea. Esto muestra que hay mecanismos que mantienen

el proceso inflamatorio crónico una vez que éste ha sido establecido.^{2,5,6}

AVANCES EN LA TERAPIA FARMACOLÓGICA

Dejar de fumar

El cese del tabaquismo es la única medida que puede retrasar el progreso de la EPOC, como se confirmó en un estudio de salud pulmonar. El reemplazo de nicotina (parches transdérmicos) puede ayudar a los pacientes a reducir el tabaquismo, pero el uso del actualmente introducido bupropión, un antidepresivo no-adrenérgico ha probado ser la estrategia más efectiva hasta la fecha. Estudios recientes demostraron que después de nueve semanas del uso del bupropión, los índices de abstinencia fueron del 30% en 12 meses, comparado con el 15% del placebo.⁶⁻⁸

Nuevos broncodilatadores

Los broncodilatadores causan sólo un pequeño incremento en la FEV1 (40%) en pacientes con EPOC, pero estos fármacos pueden mejorar los síntomas reduciendo la hiperinflación y pueden mejorar la tolerancia al ejercicio, a pesar del hecho de que hay una pequeña mejora en la medición de la espirometría. Diversos estudios han demostrado la utilidad de la actividad a largo plazo de B2-agonistas inhalados, como el salmeterol y el formoterol en la EPOC. Un beneficio adicional de los B2-agonistas a largo plazo en EPOC puede ser la reducción de las exacerbaciones infecciosas, ya que disminuye la adhesión de bacterias como *Haemophilus influenzae* al epitelio de las vías aéreas.⁹

La EPOC parece ser mejor tratada por fármacos anticolinérgicos que son B2-agonistas, en contraste con el asma, para el cual los B2-agonistas son más efectivos. Un nuevo fármaco anticolinérgico, el tiotropium bromide, el cual aún no está disponible para prescripción tiene una duración prolongada y es conveniente para una inhalación diaria en la EPOC.^{6,7}

Antibióticos

La exacerbación aguda de la EPOC es comúnmente atribuida a la infección bacteriana que se asocia al incremento de volumen y purulencia del espuma. También se puede dar la infección viral, por lo que los antibióticos no son una garantía de seguridad. No hay pruebas de que los antibióticos profilácticos prevengan las exacerbaciones agudas.^{5,6,8}

Oxígeno

La terapia con oxígeno en casa se toma en cuenta para una gran proporción del costo del tratamiento de la EPOC (cerca del 30% en EUA, donde el uso del oxígeno líquido es abundante). La terapia de oxígeno a largo plazo está justificada por dos grandes estudios que muestran una reducida mortalidad y una mejora en la calidad de vida en pacientes con EPOC severo, hipoxemia crónica (presión parcial de O₂ arterial menos de 55 mmHg).

Estudios más recientes demuestran que el O₂ no incrementa la supervivencia en pacientes con hipoxia menos severa, por lo que la selección de los pacientes es importante para prescribir esta terapia tan costosa. Del mismo modo, en pacientes con EPOC que presentan hipoxemia nocturna, el tratamiento nocturno con O₂ no parece incrementar la supervivencia o retrasar la prescripción de terapia continua de O₂.¹⁰⁻¹²

CORTICOSTEROIDES

Los corticosteroides inhalados son ahora la base del tratamiento del asma crónica, y el conocimiento de que la EPOC se presenta la inflamación crónica de las vías aéreas, justifica su uso. Ahora son ampliamente utilizados en EUA, para la EPOC, y el asma. De cualquier manera, la inflamación en la EPOC no es suprimida por los corticosteroides orales o inhalados, aun en altas dosis. Esta falta de efecto puede relacionarse con el hecho de que los corticosteroides prolongan la vida media de los neutrófilos y no suprime la inflamación neutrofílica en la EPOC. Aproximadamente el 10% de los pacientes con EPOC estable tienen alguna mejoría sintomática con los corticosteroides orales. La hiperrespuesta de la vía aérea, una característica del asma, puede predecir una declinación acelerada en la FEV1 en pacientes con EPOC. Estudios recientes no encontraron evidencia de que el tratamiento a largo plazo de corticosteroides inhalados reduce el proceso de la EPOC, aun cuando el tratamiento comenzó antes de que la enfermedad se volviera sintomática.⁵⁻⁷

Los corticosteroides inhalados pueden reducir ligeramente la severidad de las exacerbaciones agudas, pero no se justifica su empleo en vista del riesgo de sus efectos colaterales sistémicos en pacientes susceptibles, y el alto costo del uso de altas dosis de corticosteroides inhalados por muchos años. En contraste, dos estudios recientes han demostrado un efecto

benéfico de los corticosteroides inhalados en el tratamiento de las exacerbaciones agudas de la EPOC con avance y mejoría clínica y reducción de la estancia hospitalaria.^{7,9}

La razón de esta discrepancia entre la respuesta a corticosteroideos en EPOC aguda y crónica puede relacionarse a diferencias en la respuesta inflamatoria (como el incremento de eosinófilos) o edema de vías aéreas en las exacerbaciones.¹³

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

Ventilación no invasiva

El uso de ventilación no invasiva con presión positiva con una mascarilla nasal, la cual elimina la necesidad de intubación endotraqueal, y reduce la necesidad de ventilación mecánica en exacerbaciones agudas de la EPOC en el hospital, aunque algunos estudios muestran poco o ningún beneficio.

Estudios no controlados mostraron que la ventilación con presión positiva no invasiva usada en casa, puede mejorar la oxigenación y reducir la necesidad de hospitalización en pacientes con EPOC severa y con hipercapnia, y mejorar la sobrevida a largo plazo, aunque se necesitan estudios controlados. En un estudio pequeño controlado, la ventilación no invasiva con presión positiva no fue la tolerada y produjo sólo beneficios marginales. La combinación de ventilación no invasiva con presión positiva y terapia con O₂ a largo plazo podría ser más efectiva, pero se necesitan estudios a largo plazo para validar el uso estas terapias.^{14,15}

Rehabilitación pulmonar

Consiste en un programa estructurado de educación, ejercicio y fisioterapia que ha mostrado en estudios controlados que mejora la capacidad para el ejercicio y la calidad de vida entre pacientes con EPOC severo y reduce la cantidad de cuidados de salud necesarios.¹³

Reducción quirúrgica del volumen pulmonar

Ha despertado interés la remoción quirúrgica de la mayor parte de enfisematosos del pulmón para mejorar la función ventilatoria. La reducción de hiperinflación mejora la eficiencia mecánica de los músculos inspiratorios. La selección cuidadosa de pacientes después de un período de rehabilitación pulmonar es esencial. Los pacientes con lóbulo superior localizado

enfisematoso parecen tener mejor respuesta. Relativamente la baja resistencia pulmonar durante la inspiración parece ser un buen predictor de la mejoría de la FEV1 después de la cirugía.^{1,3,4}

Las mejoras funcionales que se presentan son: aumento en la FEV1, reducción de la capacidad pulmonar total y de la capacidad residual funcional, mejora la función de músculos de la respiración, mejora la capacidad para el ejercicio y mejora la calidad de vida. Los beneficios persisten por un año, al menos en muchos pacientes, pero es necesario un cuidadoso seguimiento para evaluar los beneficios a largo plazo de esta terapia.

Está en curso un estudio multicéntrico nacional de EUA del tratamiento de enfisema para investigar los efectos y costos de esta cirugía reductora del volumen pulmonar en comparación con la terapia convencional.¹⁶

NUEVOS TRATAMIENTOS

Aparte de cese del tabaquismo, el uso de corticosteroides disminuye la progresión de la EPOC. Considerando que esta enfermedad está relacionada con un proceso inflamatorio activo y con una lesión proteolítica progresiva del tejido pulmonar, la sugerencia de una intervención farmacológica puede ser posible. Un mejor entendimiento del mecanismo celular y molecular involucrados en la EPOC provee nuevas pautas moleculares para el desarrollo de fármacos.⁵⁻⁹

Mediadores antagonistas

Varios mediadores inflamatorios están implicados en la EPOC, dando opciones lógicas para el desarrollo de inhibidores de síntesis o de antagonistas de receptores. Aquí están incluidos los inhibidores de la 5-lipoxygenasa, que previene la síntesis de leucotrieno-B4 y también están los antagonistas específicos de leucotrieno B4, muchos de los cuales están siendo utilizados para el tratamiento de la EPOC.⁴

Los antagonistas específicos del CXCR2, uno de los receptores de neutrófilos que son activados por la interleukina-8, están siendo desarrollados, y anticuerpos humanizados y receptores solubles que bloquean al TNF-alfa están desarrollándose para su uso en otras enfermedades inflamatorias crónicas. De cualquier manera, no es seguro que antagonizando un simple mediador se tengan efectos clínicos sustanciales, ya que hay otros mediadores con otras acciones involucrados en la EPOC.^{17,18}

Inhibidores de la proteasa

Se están desarrollando muchos inhibidores de la elastasa de los neutrófilos, y sólo uno ha sido probado clínicamente. El estudio no ha demostrado beneficio, pero esto refleja el hecho de que muchas proteasas están involucradas en la EPOC o el hecho de que puede ser difícil monitorizar la eficacia en cada enfermedad con progresión lenta.^{11,13,14}

Muchos inhibidores no-selectivos de la matriz metaloproteinasa están siendo desarrollados, y ahora hay una búsqueda de inhibidores que podrían ser más selectivos y que no tengan efectos colaterales en el músculo esquelético, lo cual ha impedido el desarrollo de esta clase de fármacos. Otro avance, es en la suplementación de antiproteasas endógenas, tales como las alfa1-antitripsina, inhibidor de secreción de leucoproteasa o elafín y la administración de productos recombinantes humanos o incluso con terapia genética.¹⁵

Nuevos fármacos antiinflamatorios

A pesar de que los corticosteroides son inefectivos, otros tratamientos antiinflamatorios, particularmente aquellos que inhiben la inflamación neutrofílica, podrían ser efectivos. Las más prometedoras del tratamiento antiinflamatorio, son los inhibidores de fosfodiesterasa-4, los cuales tienen un efecto inhibidor en células clave inflamatorias involucradas la EPOC, incluyendo macrófagos, neutrófilos y linfocitos T citotóxicos.

Un inhibidor de fosfodiesterasa-4 (SB-207499) ha resultado prometedor en estudios clínicos del tratamiento de la EPOC, con mejoría de los síntomas, calidad de vida y función pulmonar. Otros antiinflamatorios nuevos incluyen a los inhibidores del NF-KB, inhibidores del p-38 proteinquina-nitrogrena-activada, y el interleukin-10.^{11,15,17,19}

BIBLIOGRAFÍA

1. Mcphee SJ, Ganong WF, Lingappa VR, Lange JD. Fisiopatología de enfermedades pulmonares seleccionadas. *Fisiopatología Médica* 1999;182-183.
2. Tierney LM, Mcphee SJ, Papadakis MA. *Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Diagnóstico clínico y tratamiento*, 2001:278-279.
3. Mahler DA. Dyspnea. Diagnosis and management. *Clin Chest Med* 1987;8:215-230.
4. Owens G, Rogers R, Pennock B, Levin D. The diffusing capacity as a predictor of arterial oxygen desaturation during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1998;338:1210-1218.
5. Crapo RO, Forster RE. Carbon monoxide diffusing capacity. *Clin Chest Med* 1989;10:187.
6. Miller RR, Muller NL, Vedal S, Morrison NJ, Slaples CA. Limitations of computed tomography in the assessment of emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:980-3.
7. Haluszka J, Chartrand DA, Grassino AE, Milic-Emili J. Intrinsic PEEP and arterial PCO₂ in stable patients with Chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:1194-7.
8. Stanesw D, Sanna A, Veriter C, Kostriker S, Calcani PG, Fabbri LM et al. Airways obstruction chronic expectoration, and rapid decline of FEV₁, in smokers are associated with increased levels of sputum neutrophilis. *Thorax* 1996;51:267-71.
9. Anthonisen NR, Conne JE, Kiley JP, Altose MD, Bailey WC, Borst AS. Effects of smoking intervention and the use of and inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV₁. The lung health study. *JAMA* 1994;272:1497-505.
10. Dubois P, Jamart J, Machiels J, Smets F, Luling J. Prognosis of severely hypoxemic patients receiving long-term oxygen treatment. *Chest* 1994;105:469-14.
11. Mohsenin V, Guffanti EE, Hilert J, Ferranti R. Daylie oxygen saturation does not predict nocturnal oxygen desaturation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Phys Med Rehabil* 1994;75:285-9.
12. Albert R. Is pulmonary rehabilitation an effective treatment for chronic obstructive pulmonary disease? *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:784-5.
13. Fishman AP. Pulmonary rehabilitation research. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:825-33.
14. Hill NS. Noninvasive ventilation: does it work, for whom, and how? *Am Rev Respir Dis* 1993;147:1050-5.
15. Annest LS, Kratz JM, Crawford FA Jr. Current results of treatment of bronchiectosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;83:546-50.
16. Hamid Q, Azzawi M, Ying S, Mogbel R, Wardlaw AJ, Corrigan LJ et al. Expression of mARN for interteukin-5 in mucosal bronchial biopsies from asthma. *J Clin Invest* 2000;87:1541-6.
17. Feld RD. Heterozygosity of alpha 1-antitrypsin: a hereditary risk? *Crit Rev Clin Lab* 1999;27:461-81.
18. Lee KS, Kullning P, Hartman TE, Muller NL. Cryptogenic organizing pneumonia: CT findings in 43 patients. *AJR Am J Roentgenol* 1999;162:543-6.
19. Wenzel SE. Asthma an inflammatory disease. *Ann Allergy* 1999; 72: 261-72.

Correspondencia:

Dr. Raymundo Pérez Cruz
19 Norte 1001
Col. Jesús García CP 72090.
Puebla, Puebla.