

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Actualización en farmacoterapia

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es la de mayor prevalencia e impacto socioeconómico de todas las enfermedades respiratorias, con una morbilidad muy elevada. Es una enfermedad potencialmente prevenible, que no posee tratamiento curativo y que ocasiona un alto gasto sociosanitario.

ADELA-EMILIA GÓMEZ AYALA

Doctora en Farmacia y Máster en atención farmacéutica comunitaria.

La EPOC se define como un proceso prevenible y tratable, caracterizado por la limitación al flujo aéreo no completamente reversible, generalmente progresiva y asociada a una respuesta inflamatoria anormal de los pulmones a partículas o gases nocivos, fundamentalmente el tabaco. Aunque la EPOC afecta a los pulmones, también produce consecuencias sistémicas significativas.

Actualmente la EPOC no corresponde a una única enfermedad, sino que engloba diversas entidades patológicas que coexisten en proporciones variables en pacientes diferentes. En la EPOC se produce una afectación de diferentes compartimentos (vías aéreas, alvéolos, circulación pulmonar, músculos respiratorios y esqueléticos) que puede tener lugar en proporción variable en pacientes diferentes.

La EPOC es uno de los procesos patológicos de mayor prevalencia en el mundo occidental. Se estima que en España afecta a un 9% de las personas con más de 40 años y a un 20% de las mayores de 65 años. Su relación causal con el consumo de tabaco es indudable

y directa, por lo que cabe esperar que su frecuencia se incremente aún más en la próxima década; de hecho, se calcula que en el año 2020 será la tercera entre las enfermedades con mayor consumo de recursos sanitarios y mortalidad en el mundo. Si bien actualmente afecta sobre todo a varones (en una proporción de 4:1), la proliferación del hábito tabáquico entre las mujeres se espera que contribuya a incrementar su incidencia en este colectivo, con lo que habría un equilibrio en las proporciones.

Las repercusiones laborales, sanitarias y socioeconómicas de la EPOC, al igual que sus consecuencias en términos de incapacidad y morbilidad asociada, son muy significativas; todo ello convierte a esta enfermedad en un auténtico problema de salud pública.

Clínica

Los síntomas y signos físicos de la EPOC son inespecíficos y comunes a otras enfermedades respiratorias y cardíacas. Dentro de los síntomas respiratorios, la disnea es el síntoma guía de la EPOC,

constituyendo al mismo tiempo el síntoma más relevante por su estrecha relación con la calidad de vida del enfermo.

Por otra parte, la presentación clínica de la EPOC oscila en gravedad desde la simple bronquitis crónica sin incapacidad, hasta el estado de incapacidad grave con insuficiencia respiratoria crónica. Esta variación no indica un espectro de simple a grave, pues no es segura la progresión de un nivel hasta el otro. Es obvio que la mayoría de los pacientes que acuden al médico muestran una enfermedad muy avanzada, y en último extremo se encuentra que han experimentado cambios patológicos significativos, desarrollando bronquitis crónica o enfisema.

El enfisema contribuye enormemente a la incapacidad del enfermo y su pronóstico no suele prever mejoría, ya que se trata de un daño irreversible.

La bronquitis también contribuye a la incapacidad, pero en esta condición cabe la posibilidad de una mejoría, aunque no la reversión.

Hay dos tipos polares de EPOC completamente desarrollada: la EPOC típicamente enfisematosa y la EPOC típicamente bronquítica. La mayoría de los pacientes presentan aspectos de ambos tipos.

Bronquitis crónica. En la EPOC con predominio de bronquitis crónica hay un exceso de moco en el árbol bronquial de forma crónica y recurrente, que se manifiesta por tos y expectoración la mayor parte de los días durante, al menos, tres meses al año y durante más de dos años sin otra enfermedad que los justifique. Los pacientes también pueden

experimentar disnea, broncoespasmo e infecciones respiratorias. Suele afectar a personas cuya edad oscila entre los 40 y 50 años, de aspecto mesomórfico u obeso y cianótico.

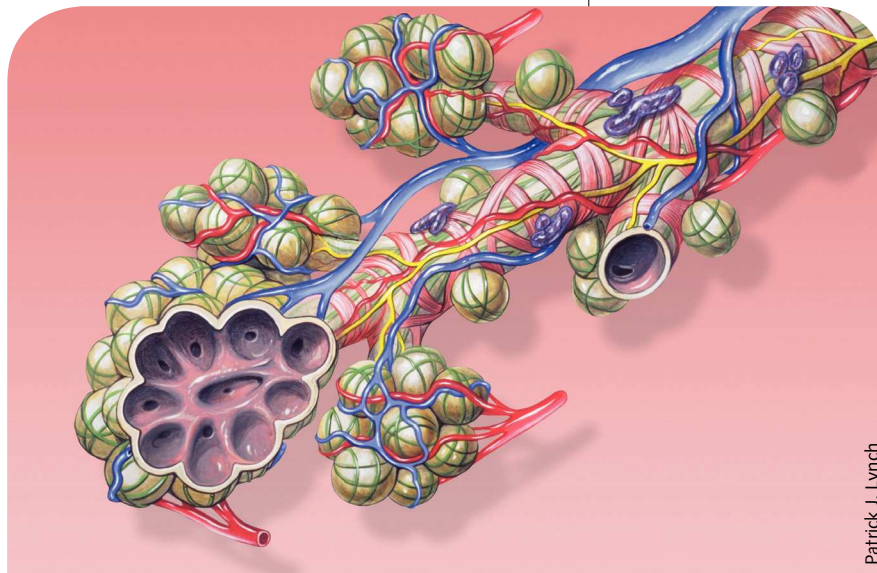
Enfisema. En la EPOC con predominio de enfisema tiene lugar un agrandamiento anormal y permanente del espacio aéreo distal al bronquiolo terminal, acompañado por la destrucción de las paredes alveolares sin fibrosis previa. El síntoma más importante es la disnea, aunque también aparece tos productiva, infecciones respiratorias recurrentes y pérdida de peso. Habitualmente suelen ser enfermos con edades comprendidas entre los 50 y 75 años, de complexión delgada, en los cuales es característica la respiración con labios entrecerrados y uso de musculatura complementaria.

Diagnóstico

El diagnóstico de la EPOC debe considerarse en cualquier paciente que presente tos, aumento de esputo o disnea y/o una historia de exposición a factores de riesgo de la enfermedad (consumo de tabaco). La espirometría forzada es la prueba que se debe utilizar para demostrar la existencia de una obstrucción al flujo aéreo y, además, es el mejor indicador de gravedad de la enfermedad.

El pronóstico de los pacientes con EPOC depende fundamentalmente del grado de obstrucción al flujo aéreo y del abandono del hábito tabáquico. Los pacientes que abandonan dicho hábito consiguen enlentecer el empeoramiento de la función pulmonar. Entre los factores que influyen negativamente en el pronóstico se incluyen los siguientes: hipoxia, hipercapnia, hipertensión pulmonar, *cor pulmonale* y la malnutrición.

La evolución de la EPOC suele ser lenta y existe la posibilidad de que sobrevengan episodios de exacerbación con desarrollo de insuficiencia respiratoria, habitualmente acompañada de hipercapnia. Tales episodios pueden ser



Patrick J. Lynch

Patogénesis y factores de riesgo

Como se ha señalado, el 90% de los pacientes con EPOC son fumadores, y el tabaco se considera el factor de riesgo más importante para el desarrollo de la enfermedad. Sin embargo, hay alrededor de un 10% de pacientes con EPOC que no son fumadores, y sólo alrededor del 20% de los fumadores desarrolla una EPOC, por lo que se estima que factores genéticos y otros de carácter ambiental desempeñan un papel, aunque mucho menos importante que el tabaco. Entre esos otros factores de riesgo se incluyen los siguientes:

- Déficit de α -1 antitripsina (origen genético).
- Exposición laboral.
- Tabaquismo pasivo.
- Contaminación ambiental.
- Infecciones respiratorias durante la infancia.

Respecto a la patogénesis de la EPOC (fig. 1), el tabaco inicia una respuesta inflamatoria excesiva o anormal junto con fenómenos de destrucción, estrés oxidativo y apoptosis, que afectan a la vía aérea, al parénquima pulmonar, a la circulación pulmonar y al músculo esquelético.

graves, llegando a comprometer la vida del paciente, y constituyendo por lo tanto, una emergencia médica frecuente.

Tratamiento

Los principales objetivos en el tratamiento de la EPOC son:

- Abandonar el hábito tabáquico.
- Evitar la progresión de la enfermedad.

- Aliviar los síntomas y prevenir agudizaciones.
- Mejorar el estado general de salud, la calidad de vida y la tolerancia al ejercicio.
- Prevenir, detectar y tratar precozmente las complicaciones.
- Minimizar los efectos adversos de la medicación.
- Prevenir y tratar las exacerbaciones.
- Reducir la mortalidad.

El abordaje terapéutico de la EPOC incluye, básicamente, medidas generales y farmacoterapia. Si la enfermedad se agudiza se hacen necesarios otros medios, tales como oxigenoterapia y/o ventilación mecánica.

Las medidas generales en el tratamiento de la EPOC son las siguientes:

Abandono del hábito tabáquico, medida esta de máxima importancia para evitar el desarrollo de la enfermedad en un paciente ya diagnosticado. Existen diversos métodos para la deshabituación del tabaco (farmacológicos y no farmacológicos), que a menudo se utilizan de forma simultánea.

Vacunación antigripal. Está recomendada en todos los pacientes con EPOC, ya que disminuye la morbilidad durante los períodos epidémicos. Además, permite reducir la gravedad de las agudizaciones y la mortalidad. Se recomiendan vacunas con virus inactivados.

Farmacoterapia

Las metas de la farmacoterapia de la EPOC son las siguientes: provocar la broncodilatación, disminuir la reacción inflamatoria y ayudar a la expectoración.

El éxito de la farmacoterapia depende en gran medida de la meticulosidad con que se prepare el programa terapéutico para cada paciente, el cual deberá tener en cuenta la gravedad de la enfermedad, la respuesta específica a la medicación y la tolerancia de cada paciente a los diferentes fármacos que integran su programa terapéutico.

El tratamiento farmacoterapéutico de la EPOC incluye los siguientes grupos farmacológicos:

- Broncodilatadores: agonistas β_2 , anticolinérgicos y metilxantinas
- Corticoides
- Mucolíticos
- Antibióticos

Broncodilatadores

Son la base del tratamiento de la EPOC. Su acción fundamental consiste en disminuir la obstrucción bronquial, redu-

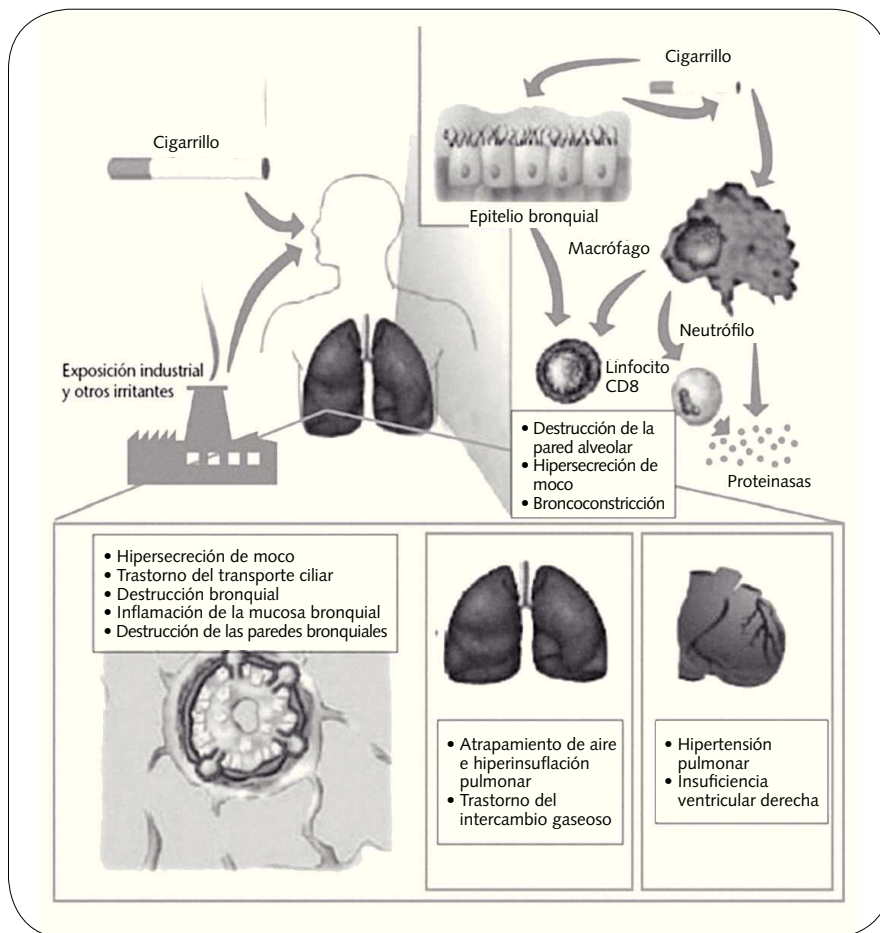


Fig. 1. Patogénesis de la EPOC

ciendo el tono del músculo liso de las vías aéreas. Suelen mejorar la sintomatología, aunque no siempre producen cambios en los valores espirométricos. La vía de administración de elección es la inhalada a través de preparaciones en aerosol; pueden utilizarse varios dispositivos (inhalador en cartucho presurizado, dispositivo de polvo seco y nebulizador). Esta vía permite una acción local que ofrece mayor rapidez de acción y menor número de efectos secundarios.

Los tres tipos de broncodilatadores usados son: agonistas β_2 , anticolinérgicos y metilxantinas.

Agonistas β_2 . Estos fármacos producen broncodilatación al relajar directamente la musculatura lisa de las vías respiratorias mediante la estimulación de los receptores β_2 adrenérgicos y el incremento del ampc intracelular. A través de los receptores β_2 presentes en vasos, mucosa y mastocitos, producen acción antiinflamatoria, antiedema, mejoran el aclaramiento mucociliar y la contracción del músculo esquelético.

Los agonistas β_2 se clasifican en dos grandes grupos: fármacos de corta duración (salbutamol, terbutalina, fenoterol) y fármacos de acción prolongada (salmeterol, formoterol). Los primeros son los fármacos de elección en el tratamiento inicial de las agudizaciones de la EPOC, del asma y de otras enfermedades pulmonares obstructivas. Los segundos están indicados en el tratamiento broncodilatador inicial de la EPOC moderada, en monoterapia o asociados a los nuevos fármacos anticolinérgicos (bromuro de tiotropio). En la EPOC grave y muy grave se utiliza la asociación de un agonista β_2 de larga duración con un anticolinérgico.

Los efectos adversos descritos con mayor frecuencia asociados a estos compuestos incluyen tos, irritación orofaríngea, broncoconstricción, palpitations, taquicardia, nerviosismo, temblor, hipotensión, náuseas y vómitos.

La vía de administración preferente es la vía inhalatoria, ya que es más eficaz y presenta menos efectos secundarios. La vía oral tiene un inicio de acción

más lento, un menor efecto terapéutico y más efectos secundarios sistémicos, entre los que destacan por su peligrosidad las arritmias. La administración por vía subcutánea o endovenosa sólo debe considerarse cuando la vía inhalatoria no está disponible y/o en casos excepcionales, como por ejemplo en crisis asmáticas graves con riesgo vital que no responden al tratamiento máximo recomendado.

Anticolinérgicos. Los fármacos anticolinérgicos producen broncodilatación al reducir la contracción de la musculatura lisa, antagonizando el tono colinérgico endógeno, ya que inhiben de forma competitiva los receptores colinérgicos muscarínicos m_3 de la musculatura lisa bronquial. Su efecto broncodilatador es comparable, o incluso superior, al observado con los agonistas β_2 de acción corta, a lo que se une su mayor margen de seguridad. Cuando se utilizan conjuntamente con los agonistas β_2 se observa un efecto aditivo broncodilatador.

Se distingue entre anticolinérgicos de acción corta (bromuro de ipatropio) y de acción prolongada (bromuro de tiotropio). Los fármacos de acción corta están indicados como tratamiento sintomático «a demanda» para el alivio de los sínto-

mas en todo el espectro de gravedad de la EPOC y en sus agudizaciones. Los de acción prolongada tienen como indicación el tratamiento crónico de primera línea en la EPOC moderada.

Administrados por vía inhalatoria, los efectos secundarios de estos compuestos son prácticamente inexistentes. Localmente pueden producir sequedad de boca, tos, sabor amargo, broncoconstricción paradójica y reacciones de hipersensibilidad.

Metilxantinas. La teofilina inhibe la fosfodiesterasa 4 de forma inespecífica, lo que incrementa los valores de ampc y gmpc produciendo broncodilatación; también puede disminuir la inflamación neutrofílica y los niveles de factor de necrosis tumoral β .

Su empleo en el tratamiento de la EPOC resulta controvertido al ser un fármaco de margen terapéutico estrecho, que presenta un débil efecto broncodilatador. Actualmente se considera como un fármaco de segunda línea; es menos eficaz que los anticolinérgicos inhalados y que los agonistas β_2 de larga duración. Tiene efecto aditivo asociada a los fármacos comentados. Su principal indicación es como fármaco de segunda

línea para pacientes con EPOC estable moderada, grave o muy grave que no están controlados con anticolinérgicos, agonistas β_2 de larga duración, ni con la combinación de ambos.

Las vías de administración son la oral y la intravenosa (aminofilina); el efecto terapéutico se inicia a partir de 5 mg/l y los efectos secundarios se incrementan considerablemente a partir de los 15 mg/l. Los niveles deben ajustarse individualmente y monitorizarse de forma periódica, ya que su margen terapéutico es estrecho.

Los efectos secundarios más frecuentes pueden ser de tipo gastrointestinal (pérdida de apetito, náuseas, vómitos, reflujo esofágico, dolor abdominal y diarrea) y cardíaco (palpitaciones, hipotensión y arritmias). Sobre el sistema nervioso central puede generar cefalea, insomnio, ansiedad, inquietud, temblor, convulsiones o déficit de aprendizaje. También puede incrementar la diuresis.

Corticoides

En la EPOC es frecuente encontrar una inflamación en las vías aéreas caracterizada por la presencia de macrófagos,

Tabla I.
Broncodilatadores inhalados utilizados con mayor frecuencia¹

Fármaco	Presentación	Dosis media / intervalo	Dosis máxima	Inicio de acción	Efecto máximo	Duración de la acción
Agonistas β_2						
Salbutamol	IPC: 100 μ g/puls 200 dosis	200 μ g / 4-6 h	1600 μ g / día	40-50 s	15-20 min	3-6 h
Terbutalina	IPC: 250 μ g/puls 400 dosis IPC: 500 μ g/puls Polvo 200 dosis	500 μ g / 4-6 h	6000 μ g / día	40-50 s	15-20 min	3-6 h
Salmeterol	IPC: 25 μ g/puls 60 y 120 dosis IPC: 50 μ g 60 alvéolos	50 μ g / 12 h	200 μ g / día	18 min	3-4 h	12 h
Formoterol	IPC: 12 μ g/puls 50 dosis IPC: 12 μ g 60 cápsulas IPC: 4,5 y 9 μ g/puls 60 dosis	12 μ g / 12 h	48 μ g / día	1-3 min	2 h	12 h
Anticolinérgicos						
Ipratropio, bromuro	PC: 20 μ g/puls 300 dosis IPC: 40 μ g 60 cápsulas	20-40 μ g / 6-8 h	320 μ g / día	15 min	30-60 min	4-8 h
Tiotropio, bromuro	IPC: 18 μ g 30 cápsulas	18 μ g / 24 h	18 μ g / día	30 min	1,5-3 h	> 24 h

IPC: inhalador presurizado convencional. IPS: inhalador presurizado en polvo seco. puls: pulsación.

¹ Tomado de: EPOC: Tratamiento farmacológico. Boletín Terapéutico Andaluz. Monografías.

neutrófilos y linfocitos citotóxicos. Esta inflamación justificaría el empleo de corticoides en el abordaje terapéutico de esta enfermedad.

Aunque el mecanismo de acción de estos compuestos se conoce parcialmente, se sugiere que su efecto antiinflamatorio se desarrolla al impedir la liberación de los mediadores de los macrófagos y eosinófilos, reduciendo el filtrado microvascular, inhibiendo el quimiotactismo de células inflamatorias hacia el pulmón, interfiriendo en el metabolismo del ácido araquidónico y en la síntesis de leucotrienos y aumentando la sensibilidad de los receptores β del músculo bronquial.

Realmente su uso en el tratamiento de la EPOC resulta muy controvertido. Hay claras discrepancias entre las distintas guías disponibles, sin que exista consenso sobre su papel en la terapéutica de la EPOC en el momento actual. Probablemente su utilización en esta enfermedad se base en la extrapolación de los resultados obtenidos con esta medicación en los cuadros asmáticos. Si bien los resultados de los diferentes estudios no son uniformes, se admite que estos fármacos pueden tener utilidad en el tratamiento del paciente con EPOC grave, ya que disminuyen el número de exacerbaciones, mejoran los síntomas y enlentecen el declinar en la calidad de vida.

Los compuestos usados en el tratamiento de la EPOC incluyen: budesonida y propionato de fluticasona (vía inhalatoria), prednisona, metilprednisolona y deflazacort (vía sistémica).

Vía inhalatoria. La vía de administración preferente es la inhalatoria, ya que se reducen los efectos secundarios derivados de su utilización por vía sistémica. No obstante, esta vía no está exenta de tales efectos, mereciendo especial mención el riesgo de candidiasis oral o la aparición de hematomas cutáneos.

La dosis diaria total administrada por vía inhalatoria es 1.200-1.600 μg para budesonida y 1.000 μg para propionato de fluticasona.

Vía sistémica. El uso de corticoides por vía sistémica en el tratamiento de la EPOC es aún más controvertido; se admite que pueden ser útiles en las agudizaciones de esta patología. Su empleo

durante períodos prolongados parece asociarse a miopatía esteroidea, que favorece el desarrollo de debilidad muscular, reducción de la funcionalidad e insuficiencia respiratoria en pacientes con EPOC avanzada.

Terapia combinada con agonistas β_2 y corticoides

Cada vez se recurre con mayor frecuencia a la terapia combinada por vía inhalatoria, terapia esta que incluye un agonista β_2 de larga duración y un corticoide. Las combinaciones disponibles son: formoterol/budesonida y salmeterol/propionato de fluticasona. Esta terapia se asocia a reducción de las exacerbaciones graves, menor uso de corticoides sistémicos, incremento de la calidad de vida, reducción de los síntomas y menor uso de broncodilatadores de rescate.

Mucolíticos y expectorantes

La expectoración por hipersecreción e hiperplasia de las glándulas mucosas es un síntoma importante en la EPOC sobre el que supuestamente se podría actuar. Hay acuerdo mayoritario en considerar que la deshidratación hace el esputo más viscoso y difícil de expectorar. En pacientes con EPOC ni los métodos de hiperhidratación, ni los aerosoles de suero salino ni los mucolíticos han demostrado su eficacia para facilitar la expectoración.

Antibióticos

A pesar de que los antibióticos son muy utilizados, incluso de forma abusiva, tanto en el tratamiento de las exacerbaciones agudas de la EPOC como en su profilaxis no han demostrado de forma indiscutible su eficacia, si bien los estudios más recientes sugieren algún beneficio frente al placebo.

Actualmente se aconseja el uso de antibióticos en aquellas agudizaciones que cumplan, al menos, dos de los siguientes criterios:

– Aumento de la disnea habitual del enfermo.

– Fiebre.

– Aumento del volumen de esputo.

– Aumento del grado de purulencia del esputo.

Estos criterios se han ampliado posteriormente a todas aquellas agudizaciones que vayan acompañadas de insuficiencia respiratoria aguda.

Los gérmenes implicados con mayor frecuencia en estos procesos son: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis*.

Los antibióticos recomendados son las cefalosporinas y las penicilinas de amplio espectro y las quinolonas de tercera o cuarta generación antipseudomónicas. En cualquier caso, la elección del antibiótico debe basarse en la sensibilidad local de los gérmenes. □

Bibliografía general

- Álvarez-Sala JL, Cimas E, Masa JF, Miravittles M, Molina J, Naberan K, et al. Recomendaciones para la atención al paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Arch Bronconeumol. 2001;37:269-78.
- Balaguer C, Carrera M, Agustí A. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (1). Medicine 2006;9(63):4077-9.
- Bernadich O, Torres A. Tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Medicina Integral. 2001;38(5):200-7.
- Blanquer D, Sala E. Farmacología de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Medicine. 2006;9(63):4097-104.
- Cruz E, Barros M, Gil R, Lisboa C. Farmacoterapia de la EPOC estable. Rev Chil Enf Respir. 2007;23:188-96.
- Echave Jm, Villena Mv, Pérez V. Nuevos avances en el tratamiento de la EPOC. Inf Ter Sist Nac Salud. 2002;2:34-43.
- EPOC: tratamiento farmacológico. Bol Ter Andal Monogr (serie en internet). 2004;21:(aprox. 50 p). Disponible en: <http://www.easp.es/web/documentos/mbta/00005261documento.1.2004.pdf>
- Lozano JA. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica y su tratamiento. Offarm. 2000;5: 103-10.
- Lozano JA. EPOC. Medidas terapéuticas y tratamiento farmacológico. Offarm. 2006;6:68-74.
- Palou A, Sala E. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (2). Medicine. 2006;9(63):4080-7.
- Protocolo de seguimiento farmacoterapéutico de la EPOC. The Pharmaceutical Setter. 2002. Disponible en: <http://www.dicaf.es/protocolos>
- Teruel F, López A, Hueto J. Tratamiento inhalado en la EPOC. ¿Qué aporta a los pacientes?. Boletín de Información Terapéutica de Navarra. 2006;2:6-15.

www.doymafarma.com

Material complementario para suscriptores
FICHAS DE EDUCACIÓN SANITARIA

1 Ficha descargable:

- Manejo de la falta de aire: control del estrés

Personalizables en el logotipo de la farmacia para entregar como cortesía a sus clientes