

## El síndrome de Lázaro o la EPOC resucitada

A.G.N. Agustí

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca.

### Introducción

Hace 10 años, la mayor parte de las comunicaciones nacionales e internacionales estaban relacionadas con el asma. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) ocupaba un lugar secundario en cuanto a volumen de información científica y, probablemente, también en cuanto a relevancia de la información proporcionada. Era una creencia aceptada que estos pacientes padecían una enfermedad crónica, progresiva, por la que poco podía hacerse. Esta visión nihilista ha cambiado radicalmente en los últimos 5 años. Hoy día, los congresos y las revistas científicas están llenas de información relevante relacionada con la EPOC. Todo el mundo parece estar interesado en la EPOC. En este sentido, la EPOC es, como Lázaro, “una enfermedad resucitada”. Pero, ¿por qué este entusiasmo?, ¿cuáles son realmente las nuevas perspectivas que se han abierto (o se pueden abrir en un futuro próximo) para los pacientes con una EPOC? El texto que sigue discute y pone en perspectiva aquellos factores que, en opinión del autor, han ejercido un papel más importante en este “síndrome de Lázaro” de la EPOC.

### ¿Por qué este entusiasmo?

Posiblemente, haya varios factores que lo expliquen. En primer lugar, se trata de una enfermedad extraordinariamente prevalente (mucho más que el asma), que consume una gran cantidad de recursos sanitarios (muchos más que el asma) y que, además, previsiblemente presentará un aumento importante de su incidencia en un futuro inmediato<sup>1</sup>. Todo ello la tipifica como un problema sociosanitario de primera magnitud<sup>1</sup>. Por otra parte, el gran esfuerzo de investigación realizado en asma en la última década ha proporcionado importantes avances terapéuticos, como el desarrollo de mejores fármacos broncodilatadores y la consolidación de los corticoides inhalados, como tratamiento antiinflamatorio.

Estas alternativas terapéuticas son fácilmente exportables a la EPOC, aunque su eficacia no es siempre paralela (p. ej., corticoides inhalados)<sup>2</sup>. Finalmente, se han desarrollado alternativas terapéuticas nuevas, específicas para la EPOC (trasplante de pulmón, cirugía de reducción de volumen)<sup>3-6</sup> o se han revisado alternativas antiguas (rehabilitación) con, aparentemente, buenos resultados<sup>7,8</sup>. Todo ello ha contribuido a generar un renovado interés por la EPOC<sup>9</sup> que ha propiciado la incorporación de los nuevos conceptos y alternativas terapéuticas que se discuten a continuación.

### “¿Qué hay de nuevo, viejo?”

#### *Nuevos conceptos*

Un primer concepto importante en la consideración actual de la EPOC es la constatación de que la enfermedad es algo más que una disminución crónica del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>). En otras palabras, la EPOC es una enfermedad de los pulmones y ¡algo más! En efecto, hoy se acepta que la EPOC se asocia a numerosos efectos extrapulmonares (inflamación sistémica, disfunción muscular esquelética o disfunción endotelial), que inciden de forma muy significativa tanto en la calidad de vida relacionada con la salud percibida por el paciente como en su pronóstico<sup>10-12</sup>. Esta consideración ha sugerido ya nuevas formas para clasificar (y, por tanto, tratar) la EPOC, que tienen en cuenta no sólo la gravedad de la obstrucción crónica al flujo aéreo, sino también otros parámetros del paciente, como su capacidad de ejercicio, su pérdida de masa muscular o su percepción de síntomas<sup>13</sup>. Al fin y al cabo, no tiene mucho sentido que la primera opción terapéutica en la EPOC sea el tratamiento con broncodilatadores<sup>14</sup>, cuando ésta se define como “obstrucción no reversible al flujo aéreo”. Es lo que el Dr. B. Celli (Boston, EE.UU.) ha denominado “la esquizofrenia” de la EPOC (comunicación personal). Sin embargo, cualquier clínico que trate a pacientes con EPOC sabe que el tratamiento broncodilatador mejora sus síntomas y su capacidad de ejercicio. Hoy día, sabemos que este efecto no se debe a una gran broncodilatación del paciente, sino a una disminución del grado de atrapamiento aéreo, especialmente durante el ejercicio<sup>15</sup>. Esta disminución no se refleja en el valor del FEV<sub>1</sub> pero sí en el de la insuflación pulmonar<sup>15</sup>. Por todo ello, otro concepto impor-

Subvencionado en parte por ABEMAR y Fondo de Investigación Sanitaria.

Correspondencia: Dr. A.G.N. Agustí.  
Servicio de Neumología. Hospital Universitario Son Dureta.  
Andrea Doria, 55. 07014 Palma de Mallorca.  
Correo electrónico: aagusti@hsd.es

Recibido: 30-5-00; aceptado para su publicación: 6-6-00.

(Arch Bronconeumol 2001; 37: 3-6)

tante, actualmente aceptado, es el de que el FEV<sub>1</sub> es un parámetro imprescindible para el diagnóstico de la enfermedad, pero posiblemente un mal indicador de la respuesta terapéutica.

#### *Nuevas posibilidades diagnósticas*

El tabaco es el factor de riesgo más importante de la EPOC<sup>16</sup>. Sin embargo, no todos los fumadores desarrollan EPOC; sólo lo hacen los denominados "fumadores susceptibles"<sup>17</sup>. Los factores que explican esta susceptibilidad a la EPOC son desconocidos<sup>18</sup>. Posiblemente, algunos factores ambientales (dieta, polución atmosférica) contribuyen a aumentar esta susceptibilidad, pero, seguramente, son factores de tipo genético los que ejercen un papel más importante<sup>18</sup>. El único factor genético de susceptibilidad a la EPOC identificado en la actualidad es el déficit de alfa-1-antitripsina<sup>19</sup>. Sin duda, deben existir otros genes (todavía desconocidos, pero posiblemente mucho más prevalentes) capaces también de incrementar el riesgo de EPOC en un fumador habitual<sup>20,21</sup>. Hoy día, se dispone de la tecnología necesaria para identificarlos (genoma humano, chip genético, proteómica)<sup>22</sup>. Su identificación sería muy relevante clínicamente porque permitiría: *a*) descubrir y entender nuevas vías patogénicas de la enfermedad, lo que puede llevar al desarrollo de nuevas alternativas terapéuticas; *b*) identificar mecanismos individuales de respuesta farmacológica (farmacogenética) y, en consecuencia, individualizar la terapéutica en cada paciente, y *c*) identificar al "fumador susceptible" de forma precoz. Actualmente, la única forma de hacerlo es constatar la presencia de obstrucción al flujo aéreo en un fumador. Es un diagnóstico *a posteriori*. La identificación de genes de susceptibilidad puede permitir en el futuro su identificación *a priori*, lo que, a su vez, debe permitir individualizar e intensificar todas las medidas profilácticas necesarias, especialmente la deshabituación tabáquica.

#### *Nuevas alternativas terapéuticas*

En los últimos años se han introducido numerosas alternativas farmacológicas para el tratamiento de la EPOC. En primer lugar, se dispone de terapéutica anti-tabáquica más eficaz<sup>23</sup>. Por otra parte, la introducción de nuevos fármacos broncodilatadores  $\beta_2$  agonistas de larga duración (salmeterol, formoterol)<sup>24,25</sup> y la próxima comercialización de fármacos atropínicos, también de larga duración (tiotropio)<sup>26</sup>, han supuesto (o supondrán) mejoras farmacológicas de gran importancia. El tratamiento con corticoides inhalados en la EPOC es mucho más controvertido, pero, posiblemente, sea de utilidad en pacientes con una EPOC grave (al menos en cuanto a la prevención de los episodios de exacerbación, un nuevo *outcome* en la EPOC)<sup>27</sup>. Junto a estas alternativas farmacológicas "tradicionales" (fármacos antitabaco, agentes broncodilatadores y corticoides inhalados), se están desarrollando nuevas moléculas<sup>28</sup>, cuyo objetivo es evitar la pérdida acelerada de función pulmonar que caracteriza a la EPOC y contribuir a mejorar sus síntomas. Un abordaje mucho más audaz, sin embargo, es el

desarrollo de fármacos que estimulen la "regeneración alveolar". Este tipo de fármacos constituiría, por vez primera, un tratamiento real de la enfermedad (y no sólo de sus síntomas). En este sentido, el ácido retinoico ha demostrado ya su eficacia en un modelo experimental de enfisema en ratas<sup>29</sup> y, en estos momentos, ya existe un ensayo clínico en fase II que evalúa sus posibilidades en humanos<sup>30</sup>.

En consonancia con los nuevos conceptos de EPOC (que la consideran una enfermedad con importantes efectos extrapulmonares) se ha producido una "rehabilitación de la rehabilitación". Diversos estudios y meta-análisis han demostrado objetivamente sus efectos sobre la capacidad de ejercicio y calidad de vida (no así sobre la función pulmonar o el pronóstico) de estos enfermos<sup>7,8</sup>. El papel del soporte nutricional en la EPOC es mucho más controvertido. Un metaanálisis reciente indica que sus efectos son mínimos o nulos<sup>31</sup>.

Indirectamente, el síndrome de apneas del sueño ha supuesto un revulsivo muy importante para el desarrollo de la ventilación mecánica no invasiva (VMNI) aplicada a la EPOC<sup>32,33</sup>. La VMNI parece ser una alternativa terapéutica útil en los enfermos con una EPOC agudizada grave (pH < 7,30 tras el tratamiento habitual)<sup>34-36</sup>. Sin embargo, no parece tener utilidad en el manejo rutinario del paciente con EPOC agudizada ingresado en una planta convencional<sup>37</sup>. Su papel en el manejo crónico del paciente en su propio domicilio es controvertido<sup>38,39</sup>.

La posibilidad de actuar quirúrgicamente en los pacientes con EPOC ha supuesto un cambio radical en nuestra capacidad terapéutica. El trasplante de pulmón es una alternativa terapéutica establecida en muchos centros nacionales e internacionales<sup>3</sup>. La calidad de vida postrasplante aumenta de forma clara; sin embargo, sus efectos sobre el pronóstico de estos pacientes es más debatido<sup>4</sup>. La cirugía de reducción de volumen (CRV) también ha supuesto un cambio importante en la terapéutica actual de la EPOC<sup>5</sup>. Parece obvio que, después de la CRV el FEV<sub>1</sub>, la capacidad de ejercicio y la calidad de vida mejoran<sup>3</sup>. Sin embargo, todavía existen numerosas incógnitas sobre diversos aspectos relacionados con la CRV, como son la duración de la mejoría funcional, sus efectos sobre el pronóstico de estos enfermos, la posibilidad de una pérdida acelerada de función pulmonar tras la intervención, los criterios de selección (y de exclusión) idóneos en estos enfermos, etc.<sup>6</sup>. En estos momentos se están llevando a cabo diversos estudios multicéntricos, controlados y aleatorizados, como el National Emphysema Treatment Trial (NETT), cuyos resultados contribuirán a clarificar muchas de estas preguntas. Por otra parte, muy recientemente, se han publicado resultados experimentales, que sugieren que la CRV puede realizarse utilizando una técnica endoscópica<sup>40</sup>. La eventual confirmación de estos resultados experimentales en los pacientes con EPOC pueden abrir nuevas perspectivas terapéuticas todavía insospechadas.

Finalmente, se han desarrollado (o se están desarrollando) nuevas estrategias de gestión clínica de la EPOC, que permitirán una gestión más "coste-efectiva" de esta enfermedad, tanto en condiciones de estabilidad

clínica<sup>41</sup> como en los pacientes con una EPOC agudizada<sup>42</sup>. Los resultados de estos estudios demuestran claramente que existen formas alternativas de gestión clínica en los pacientes con EPOC que pueden mejorar tanto la calidad asistencial como el coste económico asociado.

### Conclusiones

En los últimos años se han desarrollado nuevas alternativas conceptuales, diagnósticas y terapéuticas en la EPOC. De hecho, el pronóstico en estos enfermos parece haber mejorado de forma significativa en la última década<sup>43</sup>. Es muy posible que en los primeros años del nuevo siglo/milenio asistamos al desarrollo de alternativas diagnósticas y terapéuticas hoy impensadas en una enfermedad tan prevalente como la EPOC. Posiblemente, estos argumentos justifican la resurrección de la enfermedad y el título de este "Editorial": "El síndrome de Lázaro o la EPOC resucitada". ¿Que, por el bien de nuestros enfermos (y por el nuestro también, por ¿qué no?) todos lo veamos!

### Agradecimiento

El autor agradece los comentarios críticos de todos aquellos colegas españoles (J. Sauleda, B. Togores, E. Sala, M. Carrera, F. Barbé y A. Noguera) y extranjeros (W. MacNee, P. Calverley, S. Rennard, B. Celli, E. Wouters, J. Vestbo, P. Jones y M. Cosio) que, de una forma u otra, han contribuido a definir muchas de las nuevas opiniones vertidas en el presente artículo.

### BIBLIOGRAFÍA

- López AD, Murray CCJL. The global burden of disease, 1990-2020. *Nature Med* 1999; 4: 1241-1243.
- Burge PS. EUROSCOP, ISOLDE and the Copenhagen City Lung Study. *Thorax* 1999; 1999: 287-288.
- Morell F, Román A, Bravo C, Nicolau F, Martí S. Resultados de la evaluación de los 208 pacientes remitidos en los primeros 4 años a un programa de trasplante pulmonar. *Arch Bronconeumol* 1996; 32: 280-284.
- Hosenpud JD, Bennett LE, Keck BM, Edwards EB, Novick RJ. Effect of diagnosis on survival benefit of lung transplantation for end-stage lung disease. *Lancet* 1998; 351: 24-27.
- Cooper JD, Trulock EP, Triantafillou AN. Bilateral pneumectomy (volume reduction) for chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109: 106-119.
- Fessler HE, Wise RA. Lung volume reduction surgery. Is less really more? *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1031-1035.
- Lacasse Y, Wong E, Guyatt GH, King D, Cook DJ, Goldstein RS. Metaanalysis of respiratory rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1996; 348: 1115-1119.
- Griffiths TL, Burr ML, Campbell IA, Lewis-Jenkins V, Mullins J, Shiels K et al. Results at 1 year of outpatient multidisciplinary pulmonary rehabilitation: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 355: 362-368.
- Agustí AGN, Noguera A, Sauleda J, Togores B. Nuevas perspectivas en el manejo de la EPOC. *Rev Patol Respir* 2000; 1: 44-53.
- Schols AM, Slangen J, Volovics L, Wouters EF. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1791-1797.

- American Thoracic Society, European Respiratory Society. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: S1-S40.
- Agustí AGN, Noguera A, Sauleda J, Miralles C, Batlle S, Busquets X. Systemic inflammation in chronic respiratory diseases. *Eur Respir Monogr* 2000. En prensa.
- Celli B, Cote C, Marín J, Montes de Oca M, Casanova C, Méndez MR. The SCORE: a new COPD staging system combining 6MWD, MRD dyspnea, FEV<sub>1</sub> and PaO<sub>2</sub> as predictors of health care resources utilization (HCRU). *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: A749.
- Montemayor T, Alfajame I, Escudero C, Morera J, Sánchez L. Normativa sobre diagnóstico y tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol* 1996; 32: 285-301.
- Meek PM, Schwartzstein RM, Adams L, Altose MD, Breslin EH, Carrieri-Kohlman V et al. Dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 321-340.
- Burrows B, Knudson RJ, Cline MG. Quantitative relationships between cigarette smoking and ventilatory function. *Am Rev Respir Dis* 1977; 115: 195-205.
- Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J* 1977; 1: 1645-1648.
- Silverman EK, Speizer FE. Risk factors for the development of chronic obstructive pulmonary disease. *Med Clin North Am* 1996; 80: 501-522.
- Sanford AJ, Weir TD, Spinelli JJ, Paré PD. Z and S mutations of the  $\alpha_1$ -antitrypsin gene and the risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999; 20: 287-291.
- Silverman EK, Chapman HA, Drazen JM, Weiss ST, Rosner B, Campbell EJ et al. Genetic epidemiology of severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease - Risk to relatives for airflow obstruction and chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1770-1778.
- Barnes PJ. Molecular genetics of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999; 54: 245-252.
- Anónimo. The promise of proteomics. *Nature* 1999; 402: 703.
- Jorenby DS, Leischow S, Nides A, Rennard S, Johnston JA et al. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 1999; 340: 685-691.
- Jones PW, Bosh TK. Improvement in quality of life in COPD patients treated with salmeterol. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: A464.
- Mahler DA, Donohue JF, Barbee, RA, Goldman MD, Gross NJ, Wisniewski ME et al. Efficacy of salmeterol xinafoate in the treatment of COPD. *Chest* 1999; 115: 957-965.
- Disse B, Speck GA, Rominger KL, Witek TJ Jr, Hammer R. Tiotropium (Spiriva<sup>TM</sup>): mechanical considerations and clinical profile in obstructive lung disease. *Life Sci* 1999; 64: 457-464.
- Burger PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *Br Med J* 2000; 320: 1297-1303.
- Barnes PJ. New therapies for chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1998; 53: 137-147.
- Massaro AF, Massaro D. Retinoic acid treatment abrogates elastase-induced pulmonary emphysema in rats. *Nature Med* 1997; 6: 675-677.
- Mao JT, Aberle D, Tashkin DP, Goldin J. A phase II pilot study of all-trans retinoic acid for the treatment of human emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: A583.
- Ferreira IM, Brooks D, Lacasse Y, Goldstein RS. Nutritional support for individuals with COPD: a meta-analysis. *Chest* 2000; 117: 672-678.
- Barbé F, Agustí AGN. Ventilación nasal en la EPOC agudizada. *Arch Bronconeumol* 1994; 30: 475-476.
- Agustí AGN, Barbé F, Togores B. Non invasive ventilation. *N Engl J Med* 1998; 338: 1388-1389.
- Bott J, Carroll MP, Conway JH, Keilty SEJ, Ward EM, Brown AM et al. Randomised controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airways disease. *Lancet* 1993; 341: 1555-1557.
- Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, Lofaso F, Conti G, Rauss A et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1995; 333: 817-822.

36. Kramer N, Meyer TJ, Meharg J, Cece RD, Hill NS. Randomized, prospective trial of noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1799-1806.
37. Barbé F, Togores B, Rubí M, Pons S, Maimó A, Agustí AGN. Non-invasive ventilatory support does not facilitate recovery from acute respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir* 1996; 9: 1240-1245.
38. Lin CC. Comparison between nocturnal nasal positive pressure ventilation combined with oxygen therapy and oxygen monotherapy in patients with severe COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 353-358.
39. Meecham Jones DJ, Paul EA, Jones PW, Wedzicha JA. Nasal pressure support ventilation plus oxygen compared with oxygen therapy alone in hypercapnic COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 538-544.
40. Ingenito EP, Reily JJ, Lutchen KR, Vin R, Swanson S, Mentzer S et al. Bronchoscopic volume reduction: an effective and safe alternative to surgical therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: A750.
41. Güell R, González A, Morante F, Sangenis M, Sotomayor C, Caballero C et al. Mejor en casa: un programa de asistencia continuada para los pacientes con enfermedad respiratoria crónica avanzada. *Arch Bronconeumol* 1998; 34: 541-546.
42. Gravit JH, Al-Rawas OA, Cotton MM, Flanigan U, Irwin A, Stevenson RD. Home treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease by an acute respiratory assessment service. *Lancet* 1998; 351: 1853-1855.
43. Carrera M, Sauleda J, Bauzá F, Bosch M, Togores B, Barbé F et al. Resultados de la actuación de una unidad de control de la oxigenoterapia domiciliaria. *Arch Bronconeumol* 1999; 35: 33-38.