

Santiago de Chile.

- Los individuos con EPOC severa y muy severa fue menor a 1% en los cinco centros.
- Se demostró el rol fundamental de la espirometría en el diagnóstico de EPOC.
- Los grupos que presentaron mayor prevalencia de EPOC fueron: hombres, ancianos, individuos con baja escolaridad, fumadores y ex fumadores, sujetos con exposición laboral al polvo por más de 10 años, pacientes con IMC bajo.
- Existió alto porcentaje de subdiagnóstico.
- Elevado número de pacientes con subtratamiento o tratamiento no adecuado.
- Se precisan estrategias urgentes para combatir el uso de tabaco en América Latina.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Menezes A y col. Proyecto Latinoamericano de Investigación en Obstrucción Pulmonar. Montevideo: Oficina del Libro. 2007.

## ARTÍCULOS PUBLICADOS A PARTIR DE LOS DATOS EXTRAÍDOS DEL PROYECTO PLATINO

1. Ana María B Menezes, Rogelio Pérez-Padilla, José Roberto B Jardim, Adriana Muiño, María Victorina López, Gonzalo Valdivia, María Montes de Oca, Carlos Talamo, Pedro C Hallal, César G Victora, for the PLATINO Team. *Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Five*. The Lancet 2005; 366:1875-1881.
2. *Latin American Cities (the PLATINO study): a prevalence study*. Lancet. 2005 Menezes AM, Victora CG, Pérez-Padilla R. The PLATINO Team. The Platino project: methodology of a multicenter prevalence survey of chronic obstructive pulmonary disease in major Latin American cities. BMC Med Res Methodol 2004;4:15.
3. Talamo C, Montes de Oca M, Halbert R, et al. Diagnostic labeling of chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities. Chest 2007;131:60-7.
4. Pérez-Padilla R, Valdivia G, Muiño A, et al. Spirometric reference values in 5 large Latin American cities for subjects aged 40 years or over. Arch Bronconeumol 2006;42:317-25.
5. Muiño A, López Varela MV, Menezes A. *Prevalencia de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y sus principales factores de riesgo: proyecto PLATINO en Montevideo*. Rev Med Uruguay 2005; 21: 37-48.
6. Rogelio Pérez-Padilla, Luis Torre Bouscoulet, Juan Carlos Vázquez-García, Adriana Muiño, María Márquez, María Victorina López, María Montes de Oca, Carlos Talamo, Gonzalo Valdivia, Julio Pertuze, José Jardim y Ana María B. Menezes, en representación del grupo PLATINO\*. Valores de referencia para la espirometría después de la inhalación de 200 µg de salbutamol. Arch Bronconeumol. 2007;43(10):530-4
7. Montes de Oca M, Talamo C, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muiño A, López MV, Valdivia G, Pertuzé J, Moreno D, Halbert RJ, Menezes AM; PLATINO Team. Chronic obstructive pulmonary disease and body mass index in five Latin America cities: the PLATINO study. Respir Med. 2008 May;102(5):642-50. Epub 2008 Mar 7.
8. Montes de Oca M, Talamo C, Perez-Padilla R, Lopez MV, Muiño A, Jardim JR, Valdivia G, Pertuzé J, Moreno D, Halbert RJ, Menezes AM; For the PLATINO Team. Use of respiratory medication in five Latin American cities: The PLATINO study. Pulm Pharmacol Ther. 2008 Jun 22.
9. López MV, Muiño A, Pérez Padilla R, Jardim JR, Talamo C, Montes de Oca M, Valdivia G, Pertuzé J, Halbert R, Menezes AM; and PLATINO Group. Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in 5 Latin American Cities: The PLATINO Study. Arch Bronconeumol 2008 ;44:58-64.
10. De Oca MM, Pérez-Padilla R, Talamo C, Halbert RJ, Moreno D, López MV, Muiño A, José Roberto BJ, Valdivia G, Pertuzé J, Menezes AMB; and the PLATINO Team. Acute bronchodilator

responsiveness in subjects with and without airflow obstruction in five Latin American cities: The PLATINO study. Pulm Pharmacol Ther 2010 Feb 23 (1): 29-35.

## Superposición asma EPOC, identificando un nuevo fenotipo

Actualización del tema

### Dra. María Eugenia Saráchaga

Departamento de Medicina Interna, Hospital Central de las Fuerzas Armadas. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

### Dra. Lorena Debernardis

Departamento de Medicina Interna, Hospital Central de las Fuerzas Armadas. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

### Dra. Karen Yedrzejewsky

Departamento de Medicina Interna, Hospital Central de las Fuerzas Armadas. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

## RESUMEN

Introducción: el asma y la enfermedad obstructiva crónica (EPOC) son enfermedades inflamatorias muy prevalentes; la prevalencia en nuestro país de EPOC es cercana a 20%, según el estudio PLATINO, y de asma 18,7%. Tienen características similares, como lo la obstrucción del flujo aéreo y la inflamación, pero presentan mecanismos patogénicos muy bien conocidos y caracterizados que las diferencian. Discusión: el asma y la EPOC comparten similitudes clínicas, en especial en pacientes atópicos que presentan hábito tabaquico. En la práctica clínica, sin embargo, nos encontramos con pacientes que presentan un solapamiento de ambas enfermedades y que no se encuentran totalmente representados en las guías de tratamiento, por lo que es difícil su manejo terapéutico. Se ha discutido durante años sobre la existencia de un síndrome *overlap*, de solapamiento entre asma y EPOC, diríamos un "fenotipo" de paciente que presenta características, tanto desde el punto de vista clínico, como de respuesta al tratamiento de las ambas enfermedades. La importancia radica en hallar los marcadores tanto clínicos, como inflamatorios y de respuesta al tratamiento, para poder diferenciarlos.

Conclusiones: cada vez se reconoce con más evidencia que los criterios diagnósticos actuales de asma y EPOC no describen completamente todas las variedades fenotípicas que presentan las enfermedades inflamatorias de las vías aéreas. Los desafíos para el futuro son identificar este fenotipo de pacientes, para evaluar la efectividad del tratamiento, e identificar biomarcadores de inflamación predictores de respuesta al tratamiento.

## INTRODUCCIÓN

El asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), son enfermedades inflamatorias muy prevalentes. La prevalencia en nuestro país de EPOC es cercana a 20%, según el estudio PLATINO <sup>(1)</sup>, y de asma 18,7% <sup>(2)</sup>. Ambas enfermedades tienen características similares, como la obstrucción del flujo aéreo y la inflamación, pero presentan me-

canismos patogénicos muy bien conocidos y caracterizados que las diferencian.

En la práctica clínica, sin embargo, nos encontramos con pacientes que presentan un solapamiento de ambas enfermedades y que no se encuentran totalmente representados en las guías de tratamiento, por lo que es difícil su manejo terapéutico.

Es necesario caracterizar estos pacientes desde el punto de vista clínico, paraclínico y evolutivo para poder identificarlos, tratarlos y mejorar su pronóstico.

## DIFERENCIAS Y SIMILITUDES

El asma y EPOC comparten similitudes clínicas, en especial en pacientes atópicos que presentan hábito tabáquico. Las características de la obstrucción de la vía aérea presentan solapamientos en las dos entidades. Por un lado existen asmáticos con obstrucción fija o no totalmente reversible, y portadores de EPOC, que presentan cierto grado de reversibilidad. Y en los extremos encontramos a los enfisematosos, con daño irreversible de la vía aérea.

En cuanto a la inflamación, en el esputo de los pacientes con EPOC puede encontrarse un predominio de neutrófilos, linfocitos CD8 y macrófagos; mientras que en los asmáticos el predominio es de eosinófilos, linfocitos CD4 y un número menos macrófagos.

También existen mediadores inflamatorios característicos; en el asma predominan leucotrieno B4, histamina e Interleuquinas 4, 5 y 13 (IL4, IL5, IL13); mientras que en los pacientes EPOC se hallan leucotrieno B4, factor de necrosis tumoral alfa (TNF alfa) y la IL8<sup>(3)</sup>. Esta diferencia es el sustento de que el tratamiento de base del asma sean los corticosteroides inhalados. Sin embargo, en el paciente EPOC exacerbado predomina la inflamación en todo similar a la del asmático, por lo cual están indicados los corticoides en las exacerbaciones. Lo contrario también sucede, o sea que en la exacerbación asmática hay respuesta neutrofilica. Como se sabe la exacerbación es un hecho determinante de la progresión de ambas enfermedades, de la declinación acelerada de VEF1<sup>(4)</sup>. Conclusión: durante las exacerbaciones de ambas entidades hay una convergencia de los mecanismos inflamatorios, que son idénticos.

La fracción de óxido nítrico exhalada (FeNO) en pacientes con asma se encuentra elevada, dada la mayor inflamación eosinofílica. El estrés oxidativo es mucho mayor en los pacientes con EPOC, dada la mayor actividad de neutrófilos y macrófagos y el efecto del tabaco.

En cuanto a la hiperreactividad bronquial, que es característica del asma, se correlaciona directamente con su gravedad y no es un hallazgo muy frecuente en la EPOC. Sin embargo, el humo de tabaco es un predictor de riesgo adicional para el incremento de la hiperreactividad bronquial en los EPOC. Se ha demostrado que los pacientes fumadores activos con hiperreactividad bronquial presentan mayor disminución anual del VEF1 y es un factor predictor de mortalidad en dichos pacientes<sup>(5)</sup>.

En el asma mal controlado, a diferencia del asma leve, se identifica un patrón inflamatorio que consiste en un predominio de neutrófilos en el esputo, incremento de la IL 8, TNF alfa y estrés oxidativo. Desde el punto de vista terapéutico estos pacientes presentan pobre respuesta a los corticoides.

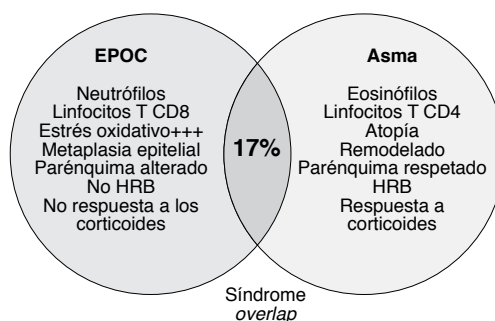
Existe un subgrupo de pacientes con EPOC que presentan reversibilidad a los broncodilatadores. Se vio que en estos pacientes hay un aumento de los eosinófilos en el esputo inducido, un aumento de la excreción de FeNO y mejor

respuesta a los corticoides, todas características del asma<sup>(5)</sup>.

En cuanto a las exacerbaciones, ambas enfermedades pueden tener desencadenantes similares (virus, bacterias, polución ambiental, humos, etc.). En ambas enfermedades, la exacerbación se asocia a un aumento de la inflamación de la vía aérea, aumento del número de células y concentraciones mayores de citoquinas proinflamatorias. Las exacerbaciones de asma por virus cursan con aumento de los eosinófilos, mientras que en la EPOC pueden presentar eosinofilia en el esputo<sup>(6)</sup>.

## SÍNDROME DE SOLAPAMIENTO

Se ha discutido durante años sobre la existencia de un síndrome overlap, de solapamiento entre asma y EPOC, diríamos un "fenotipo" de paciente que presenta características tanto desde el punto de vista clínico, como de respuesta al tratamiento de las ambas enfermedades.



La importancia radica en hallar los marcadores tanto clínicos, como inflamatorios y de respuesta al tratamiento, para poder diferenciarlos.

Múltiples ensayos con marcadores humorales de inflamación tratan de identificar la variante predominante en este fenotipo.

La sociedad Americana del Tórax identifica entre 17 y 20% de pacientes con dicho solapamiento.

Weatherall et al.<sup>(7)</sup> describen 5 subgrupos fenotípicos de pacientes con obstrucción al flujo aéreo:

Subgrupo 1: obstrucción al flujo aéreo grave y variable con hiperreactividad bronquial, atopia, consumo de tabaco y producción de esputo; éste podría corresponder al fenotipo antes mencionado.

Subgrupo 2: fenotipo enfisematoso.

Subgrupo 3: asma atópico, con eosinofilia.

Subgrupo 4: obstrucción al flujo aéreo leve.

Subgrupo 5: no fumadores con bronquitis crónica.

Algunos pacientes asmáticos presentan en su evolución un descenso acelerado del FEV1, que se asocia generalmente a tabaquismo, y también se encuentran pacientes con EPOC con cierto grado de respuesta al tratamiento<sup>(8)</sup>.

## FACTORES DE RIESGO

Existen factores de riesgo para el desarrollo de pérdida acelerada de la función pulmonar como son: edad avanzada, exposición al humo de tabaco (dependiente de la dosis) en edades previas al desarrollo pulmonar completo, historia de asma infantil, infecciones a repetición y exacerbaciones de procesos pulmonares crónicos.

## EVALUACIÓN PARACLÍNICA

Técnicas de imagen: ni radiografía de tórax, ni la tomografía de alta resolución han aportado muchos datos específicos que ayuden a identificar a estos pacientes, ni hallazgos que se puedan correlacionar con su histología<sup>(9)</sup>.

De todas maneras es importante identificar pacientes jóvenes con obstrucción fija o parcialmente reversible, por lo cual el funcional respiratorio tiene mucho valor en el asma, la EPOC y los solapamientos. Los hallazgos de la espirometría se deben interpretar a la luz de las otras características clínicas.

## RESPUESTA A LA TERAPIA CORTICOIDEA

A pesar de que ambas enfermedades inflamatorias afectan las vías respiratorias, la respuesta a los antiinflamatorios corticoides no es igual. Mientras que en el asma los corticoides son el tratamiento fundamental, ya que reducen la sintomatología, previenen las exacerbaciones y la preservación de la función pulmonar; en el caso de la EPOC, éstos no tienen gran efecto antiinflamatorio, ni previenen la progresión de la enfermedad. Esto se ha explicado por una pérdida de potencia de estos fármacos en presencia de una carga oxidativa elevada que podría inactivar unas enzimas fundamentales para su correcto funcionamiento: las histonas deacetilasas (HDAC)<sup>(10)</sup>.

La respuesta pobre al tratamiento con corticoides en pacientes con asma grave también se ha asociado a la alteración de la HDAC; actualmente se está investigando el empleo de fármacos que restauren la función de HDAC, como la teofilina a dosis bajas, pudiendo evitar la resistencia a los corticoides en la EPOC y en los asmáticos graves.

## CONCLUSIONES

¿Qué sucede con los pacientes que quedan a medio camino entre asma y EPOC, compartiendo factores de riesgo, aspectos clínicos, fisiopatológicos y predictores de respuesta al tratamiento? Éstos quedan excluidos de los ensayos clínicos, por lo tanto, no representados por las guías terapéuticas.

El término *overlap* tiene como base el solapamiento entre un aumento en la variabilidad al flujo aéreo en pacientes con obstrucción reversible e incompleta y exposición al humo del tabaco. Cada vez se reconoce con más evidencia que los criterios diagnósticos actuales de asma y EPOC no describen completamente todas las variedades fenotípicas que presentan las enfermedades inflamatorias de las vías aéreas. Los desafíos para el futuro son identificar este fenotipo de pacientes, para evaluar la efectividad del tratamiento, e identificar biomarcadores de inflamación predictores de respuesta al tratamiento.

## BIBLIOGRAFÍA

- Muiño, López Varela, Menezes. Prevalencia de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y sus principales factores de riesgo: proyecto PLATINO en Montevideo. Rev Med Uruguay 2005; 21: 37-48.
- Baluga, Sueta, Ceni. Continúa descendiendo la mortalidad por asma en Uruguay. Período 1984-2008. Rev Med Urug 2010; 26: 74-83.
- Barnes PJ. Mechanisms in COPD. Differences From Asthma. Chest. 2000;117:10S-4S.
- Overlap Between Asthma and COPD: Where the Two Diseases Converge So Ri Kim<sup>1,2</sup> and Yang Keun Rhee Allergy Asthma Immunol Res. 2010 October; 2(4): 209-214. Published online

2010 September 13. doi: 10.4168/air.2010.2.4.209

- Borja. Cosíoa. Fiorentinob. Scriminib. EPOC y asma. Arch Bronconeumol. 2010;46(Supl 8):2-7.
- Barnes PJ. Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Nat Rev Immunol. 2008;8:183-92.
- Weatherall M, Travers J, Shirtcliffe PM, Marsh SE, Williams MV, Nowitz MR, et al. Distinct clinical phenotypes of airways disease defined by cluster analysis. Eur Respir J. 2009;34:812-8.
- Gibson PG, Simpson JL. The overlap syndrome of asthma and COPD: what are its features and how important is it? Thorax. 2009;64:728-35.
- Kaminska M, Foley S, Maghni K, Storness-Bliss C, Coxson H, Ghezzo H, et al. Airway remodeling in subjects with severe asthma with or without chronic persistent airflow obstruction. J Allergy Clin Immunol. 2009;124:45-51.
- Barnes PJ, Ito K, Adcock IM. Corticosteroid resistance in chronic obstructive pulmonary disease: inactivation of histone deacetylase. Lancet. 2004;363:731-733.

## Tratamiento de la EPOC estable

### Dra. Virginia Rodríguez

Residente de Clínica Médica. Hospital Maciel. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

### Dra. Laura Píriz

Residente de Clínica Médica. Hospital Maciel. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

### Dr. Federico Rivero

Residente de Clínica Médica. Hospital Maciel. Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

## INTRODUCCIÓN

El tratamiento de la EPOC está dirigido a prevenir y disminuir los principales síntomas de la enfermedad (sobre todo la disnea), reducir la frecuencia y severidad de las exacerbaciones, mejorar la capacidad de ejercicio del paciente y su estado global de salud.

Se realiza en forma progresiva y escalonada, de acuerdo a los síntomas del paciente y a la gravedad de la enfermedad.

**Las medidas generales y de prevención** (educación, cesación tabáquica, vacunación, apoyo nutricional, actividad física) se recomiendan en todos los pacientes con EPOC.

A continuación se expondrán las diversas opciones de tratamiento farmacológico y no farmacológico, revisando la evidencia actual sobre las terapias clásicas y las emergentes.

## BRONCODILADORES

Son los medicamentos más importantes en el manejo de la EPOC. Mejoran la disnea, la tolerancia al ejercicio, la calidad de vida, y reducen las exacerbaciones<sup>(1,2)</sup>. De acuerdo a su inicio y duración de acción se clasifican en broncodilatadores de acción corta y acción prolongada, y por el modo de acción en anticolinérgicos y  $\beta_2$ -agonistas.

### Broncodilatadores de acción corta

Por el rápido inicio de acción de estos medicamentos (salbutamol, ipratropio, fenoterol, terbutalina) se utilizan como medicación de rescate en cualquier etapa de la enfermedad<sup>(1)</sup> aun cuando el paciente utilice broncodilatadores