

EXACERBACIONES EN LA EPOC: QUÉ REPRESENTAN Y CÓMO TRATARLAS

Juan José Soler-Cataluña, Miguel Ángel Martínez-García, Pablo Catalán Serra

RESUMEN

Una de las características inherentes a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es la existencia de exacerbaciones. Estos episodios de descompensación clínica, que anteriormente se consideraban epifenómenos de la enfermedad, son juzgados hoy como elementos clave en el curso natural de la EPOC por cuanto generan una gran carga asistencial y enormes costes, impactan de forma negativa sobre la calidad de vida de los pacientes, contribuyen de forma decidida a la progresión multidimensional de la enfermedad y, finalmente, condicionan su pronóstico. Este cambio radical ha contribuido a que, tanto la prevención, como el tratamiento de la agudización, se consideren en la actualidad objetivos diana en el manejo de la EPOC. El presente capítulo revisa la trascendencia actual de la exacerbación de la EPOC desde una perspectiva multidimensional y actualiza las principales opciones terapéuticas, unas alternativas que deben ser utilizadas de acuerdo con la intensidad de la propia exacerbación y con la intención de conseguir, no sólo el éxito clínico inmediato, sino también la minimización de las repercusiones a medio-largo plazo.

INTRODUCCIÓN

El curso clínico de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se caracteriza por presentar episodios de inestabilidad clínica en los que se produce un empeoramiento mantenido de la sintomatología respiratoria cuya intensidad va más allá de la variabilidad diaria inherente a esta enfermedad. Estos episodios, que varían en gravedad, en duración y también en consecuencias, los denominamos

exacerbaciones o agudizaciones. Durante décadas, estas descompensaciones clínicas fueron infravaloradas por la comunidad médico-científica por cuanto se pensaba que apenas tenían efecto sobre el deterioro de la función pulmonar, paradigma tradicional del concepto de historia natural de la enfermedad. Sin embargo, hoy sabemos que la EPOC es una enfermedad inflamatoria crónica compleja que, no sólo afecta a la vía aérea y al parénquima pulmonar, sino que también tiene repercusión extrapulmonar y estrechas relaciones con otras patologías concomitantes. Bajo este nuevo prisma de conocimiento, la percepción sobre la importancia de la exacerbación de la EPOC ha experimentado un cambio radical. En la actualidad sabemos que la exacerbación tiene enormes consecuencias económicas, impacta de forma negativa sobre el estado de salud de los pacientes y contribuye a la progresión multidimensional de la enfermedad, condicionando incluso el pronóstico⁽¹⁻⁶⁾ (Fig. 1).

Se estima que los pacientes con EPOC sufren, en promedio, entre 1 y 4 exacerbaciones anuales⁽⁷⁾. No obstante, existe una gran variabilidad interindividual, de tal suerte que algunos casos apenas presentan descompensaciones, mientras que otros las sufren de forma repetida. De hecho, según datos preliminares del estudio Eclipse⁽⁸⁾, cerca de un tercio de los pacientes con EPOC grave no presentan agudizaciones, mientras que otros, incluso en etapas más iniciales de la enfermedad, las sufren con mucha frecuencia, sugiriéndose que incluso podrían formar parte de un fenotipo clínico especial (i.e. frecuentadores). Esta variabilidad, y algunos otros aspectos relacionados con la definición de la propia agu-

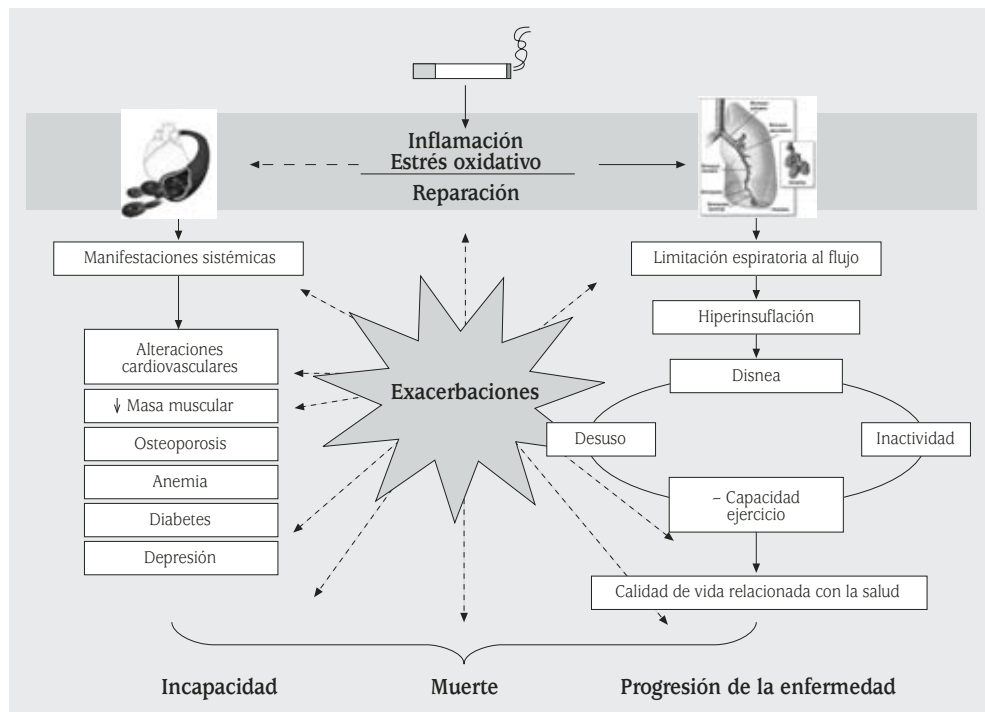


FIGURA 1. Impacto multidimensional de las exacerbaciones de la EPOC.

dización, condicionan la interpretación de los diferentes estudios. El presente capítulo está dedicado a revisar cuál es la trascendencia actual de la exacerbación de la EPOC, tanto para el paciente como para el sistema sanitario y la sociedad, evaluando en segundo lugar cuáles son las distintas alternativas terapéuticas.

TRASCENDENCIA DE LAS EXACERBACIONES

Impacto sobre el sistema sanitario

Desde el punto de vista epidemiológico, las exacerbaciones de la EPOC suponen una gran carga asistencial, especialmente durante los meses invernales. En España, la EPOC origina aproximadamente un 10-12% de las consultas de medicina primaria y el 1-2% de todas las visitas a urgencias médicas hospitalarias⁽⁹⁾. De ellas, aproximadamente el 40-50% van a precisar ingreso hospitalario lo que supone, en términos generales, el 10% de las hospitali-

zaciones de causa médica⁽⁹⁾. Estos episodios tienen una cierta predilección a aglutinarse durante los meses fríos del año, guardando una buena correlación con las tasas de infección viral por gripe⁽¹⁰⁾. Más allá del efecto de la temporalidad, se ha descrito una tendencia de las exacerbaciones a repetirse en racimos. Hurst y cols.⁽¹¹⁾, en un estudio sobre 297 pacientes con EPOC, encontraron que más de un tercio de los pacientes presentaban recurrencias, observándose la mayoría de éstas en un periodo muy corto de tiempo, inferior a las 8 semanas. Los autores no encontraron relación entre el tratamiento previo y la nueva agudización; sin embargo, todo apunta a que, algún factor predisponente o quizás un tratamiento incompleto, puede ser la razón de esta recurrencia⁽¹²⁾.

Desde el punto de vista económico, las consecuencias de la agudización son considerables. En España, el coste directo de la EPOC se ha estimado entre los 750-1.000 millones de euros/año, de los que cerca del 60% son

debidos a la agudización, más concretamente a la hospitalización que se deriva del fracaso terapéutico⁽¹³⁾. Según Miravittles y cols.⁽¹⁴⁾, el 63 % del coste de la exacerbación es atribuible al fracaso terapéutico, que redundará en nuevas visitas, repetición de fármacos y, especialmente, necesidad de hospitalización.

Impacto sobre el paciente

Tradicionalmente las exacerbaciones de la EPOC han sido entendidas como descompensaciones clínicas más o menos transitorias, cuya repercusión se limitaba a la duración del propio evento. Sin embargo, hoy sabemos que una proporción importante de pacientes no acaban de recuperarse por completo tras sufrir una agudización, apareciendo consecuencias tardías, tanto pulmonares como sistémicas (Fig. 1). La duración de la exacerbación es variable. Se ha descrito que el flujo espiratorio máximo (FEM) tarda una mediana de 6 días en recuperar los valores basales⁽¹⁵⁾. Sin embargo, a los 35 días, hasta un 25 % de pacientes siguen sin haber recuperado el FEM y un 14 % permanecen sintomáticos. Parker y cols.⁽¹⁶⁾, en un estudio sobre 20 pacientes con exacerbaciones moderadas sin insuficiencia respiratoria, observaron que la mejoría en la disnea y en la hiperinsuflación fueron más marcadas sobre el día 14 después de la exacerbación, produciéndose mejoras menos evidentes a partir de esa fecha. De nuevo, el tiempo de recuperación no fue uniforme, ya que hasta un 40 % de pacientes no se recuperaron por completo incluso después de 60 días. Desde el punto de vista fisiopatológico, existe muy poca información sobre cómo se produce la recuperación de la exacerbación y cuáles son sus efectos a largo plazo. En un estudio que analiza los cambios inflamatorios y la frecuencia de agudizaciones durante un periodo de 7 años⁽¹⁷⁾, los pacientes con frecuentes exacerbaciones presentaron un aumento en el fibrinógeno plasmático a lo largo del tiempo. En otra serie se observó una vuelta a la normalidad de la mayoría de citocinas elevadas durante la exacerbación, aunque algunas persistieron eleva-

das⁽¹⁸⁾. Estos resultados sugieren la persistencia de una inflamación sistémica residual que podría aumentar con el tiempo, especialmente en aquellos que tienen repetidas exacerbaciones.

Actividades de la vida diaria, estado anímico y calidad de vida relacionada con la salud

En la actualidad existe un gran interés en conocer cuáles son las consecuencias de la enfermedad referidas por el propio paciente, los denominados *patient-reported outcomes* (PRO). En un encuesta telefónica destinada a conocer cuáles eran los PRO más relevantes, el aspecto más referido por los propios pacientes fue el impacto sobre las actividades de la vida diaria (AVD), que se produce durante la agudización, hasta tal punto que cerca de la mitad de los pacientes reconocían guardar cama o estar en el sillón durante la agudización, siendo incapaces de realizar sus AVD⁽¹⁹⁾. Las agudizaciones también tienen una fuerte influencia sobre el humor. De hecho, cerca de un 65 % de los encuestados referían alteraciones anímicas con una variedad de sentimientos negativos como depresión, irritabilidad, mal carácter, ansiedad, aislamiento, ira y culpabilidad. Una proporción significativa de estos casos ven condicionadas sus relaciones sociales y hasta un 27 % de los casos desean estar solos o se sienten muy frustrados⁽²⁰⁾. Recientemente, se han observado cifras más elevadas de depresión descompensados. En un estudio prospectivo sobre 169 pacientes con EPOC a los que se les administró la escala de depresión del centro para estudios epidemiológicos (CES-D), los autores encontraron que la depresión aumenta de forma significativa tras sufrir una agudización, siendo ésta sensiblemente superior entre los casos que sufren frecuentes agudizaciones⁽²¹⁾.

Todos estos cambios contribuyen de forma notable a empobrecer la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS). De hecho, numerosos trabajos han demostrado la existencia de una estrecha relación entre la frecuencia de

agudizaciones y el deterioro de la CVRS^(2,22-24). Inicialmente se desconocía si este empeoramiento era consecuencia directa de la agudización o, más bien, un epifenómeno que se vinculaba con la misma, es decir, que aquellos pacientes más graves y con peor CVRS tenían mayor predisposición a sufrir agudizaciones. Sin embargo, estudios longitudinales han podido comprobar que las exacerbaciones ejercen un efecto directo y acumulativo sobre la CVRS, efecto que se observa especialmente en aquellos casos que no recuperan su estado de salud por tener repetidas descompensaciones⁽²⁾. Las agudizaciones menos intensas, que sufre a menudo el paciente en su domicilio y no se registran, también se ha demostrado que alteran la CVRS. Langsetmo et al⁽²⁴⁾, empleando diarios de síntomas, observaron un descenso del 52 % en las puntuaciones del *St' George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ) entre los pacientes que precisaron asistencia médica y un empeoramiento del 43 % en aquellos que no documentaron la exacerbación. Conviene destacar que, en este estudio, cerca de dos tercios de las exacerbaciones las experimentó el paciente en su domicilio sin solicitar asistencia médica por lo que, en condiciones normales, no hubiesen sido documentadas.

Consecuencias extrapulmonares de la agudización

Durante la exacerbación se produce típicamente una amplificación de la respuesta inflamatoria, tanto local como sistémica⁽²⁵⁾. Se ha postulado que la existencia de mayor inflamación sistémica tras la agudización podría explicar algunas de las manifestaciones extrapulmonares, especialmente las cardiovasculares. Muy recientemente, un grupo británico ha estudiado el riesgo de sufrir infarto de miocardio o ictus tras sufrir una agudización por EPOC a partir de una base de datos sobre 25.857 pacientes con EPOC⁽²⁶⁾. La incidencia de infarto de miocardio e ictus fue de 1,1 y 1,4 por 100 pacientes y año, respectivamente. Se produjo un incremento de 2,27 (IC95 %: 1,1-

4,7, $p = 0,03$) en el riesgo de infarto entre 1-5 días después de la agudización, un riesgo que fue disminuyendo progresivamente durante el tiempo. En este estudio también se constató un incremento del 1,26 (IC95 %: 1,0-1,6, $p = 0,05$) del riesgo de ictus entre los días 1-49 tras el episodio índice.

También se ha documentado que, aquellos pacientes que presentan más de una agudización al año, experimentan una mayor pérdida en la masa libre de grasa [-1,3 (.37) kg vs +1,2 (3,1) kg] ($p = 0,005$)⁽²⁷⁾.

Progresión de la enfermedad

Tradicionalmente, el concepto de progresión de la enfermedad ha estado íntimamente ligado al deterioro progresivo del volumen espiratorio durante el primer segundo (FEV₁). En este sentido, varios estudios han demostrado que la presencia de exacerbaciones repetidas, especialmente en los fumadores activos, acelera la pérdida de función pulmonar, sugiriendo cierta interacción entre tabaquismo, infección respiratoria y progresión de la enfermedad^(5,12). No obstante, más allá del impacto sobre la tasa de caída del FEV₁, las exacerbaciones también pueden impactar de forma longitudinal sobre otras dimensiones de la enfermedad. Cote y cols.⁽⁴⁾, en un estudio sobre 215 pacientes seguidos de forma prospectiva durante dos años en los que, de forma periódica, se fue evaluando el índice BODE, un índice multidimensional que incorpora la medida del índice de masa corporal (B), grado de obstrucción (O), disnea (D) y ejercicio (E), observaron que los pacientes que experimentaron agudizaciones tuvieron un deterioro significativo del índice BODE, mientras que los que no las sufrieron tampoco modificaron el BODE. Al revisar la influencia de la exacerbación sobre los diversos componentes del BODE, tanto el grado de disnea como la distancia recorrida en la prueba de los 6 minutos marcha empeoraron de forma significativa a lo largo del tiempo, lo que sugiere un efecto adicional de la exacerbación sobre la evolución temporal de otros dominios de la enfermedad.

Importancia pronóstica

Cada vez existe mayor evidencia de que las exacerbaciones graves pueden ser, por sí mismas, un factor de riesgo independiente de mortalidad^(5,6). En un estudio observacional con cinco años de seguimiento, nosotros observamos cómo la frecuencia de exacerbaciones aumentaba el riesgo de muerte con independencia de otras variables pronósticas⁽⁵⁾. En los pacientes que tenían 1 ó 2 exacerbaciones graves atendidas en el hospital (visitas a urgencias u hospitalizaciones), el riesgo de muerte se multiplicó por dos (IC95 %: 1,01-3,98) y, en los frecuentadores (3 o más exacerbaciones al año), el riesgo de muerte aumentó por 4 (IC95 %: 1,80-9,45) en relación a aquellos casos que no presentaron ninguna exacerbación. La gravedad de la exacerbación también fue importante, puesto que los pacientes hospitalizados presentaron mayor mortalidad que los atendidos en urgencias sin ingreso. Estos resultados han sido de nuevo replicados en un segundo estudio observacional sobre 185 pacientes, comprobando en esta ocasión que el riesgo de muerte es independiente incluso del índice BODE⁽⁶⁾.

Dada la importancia de estas agudizaciones graves, se ha propuesto que el número de estos eventos forme parte de escalas predictivas pronósticas multidimensionales. De hecho, la capacidad pronóstica del BODEx, un índice multidimensional similar al BODE donde se incorporan las exacerbaciones (Ex) en sustitución de la capacidad de ejercicio (E), fue similar a la del propio BODE⁽⁶⁾. En esta misma línea argumental, también ha sido propuesto el índice DOSE, otro índice multidimensional donde, además de la disnea, el grado de obstrucción y el hábito tabáquico, se propone incluir también las exacerbaciones⁽²⁸⁾.

MANEJO TERAPÉUTICO DE LA EXACERBACIÓN

Dada la importante repercusión que tienen las exacerbaciones de la EPOC, la prevención y tratamiento de las mismas se ha convertido en la actualidad en un asunto prio-

ritario. Aunque la intensidad del tratamiento puede diferir en función de la gravedad de la agudización, en líneas generales existen parámetros comunes, tanto para las exacerbaciones ambulatorias como para las hospitalarias. En las figuras 2 y 3 se recoge un esquema de tratamiento ambulatorio y hospitalario de las exacerbaciones. En esta propuesta, y previamente al inicio del tratamiento, se recomienda valorar la gravedad de la exacerbación, considerando para ello, no sólo la intensidad de la propia agudización, sino también las características basales de los pacientes y la coexistencia de comorbilidad. En todos los casos, el tratamiento broncodilatador destinado al alivio inmediato de los síntomas se considera pivotal, mientras que el uso de antibióticos, corticoides, oxigenoterapia, ventilación mecánica asistida, rehabilitación respiratoria o el manejo de la propia comorbilidad, variarán según las características de la propia exacerbación. Una vez resuelta la agudización, el objetivo terapéutico pasa por evitar futuras recaídas y, para ello, la mejor opción pasa por optimizar el tratamiento que recibe el paciente durante la fase estable.

Broncodilatadores

Los broncodilatadores de acción corta, tanto los β_2 -agonistas (salbutamol, terbutalina) como los anticolinérgicos de acción corta (ipratropio) (BDAC) siguen siendo hoy el tratamiento de elección de las exacerbaciones para aliviar los síntomas y mejorar la función pulmonar, a pesar de no disponer de ensayos clínicos con diseño placebo-controlado. Por este motivo, las principales normativas nacionales e internacionales recomiendan aumentar la dosis y/o la frecuencia de un BDAC como elemento esencial del tratamiento de la exacerbación^(29,30). La rapidez de acción de los β_2 -agonistas de acción corta los convierte en los fármacos de primera elección. En el caso de que la respuesta clínica sea insuficiente se recomienda añadir anticolinérgicos inhalados de acción corta (ipratropio), a pesar de que una revisión de la Cochrane no demostró beneficios adicionales⁽³¹⁾.

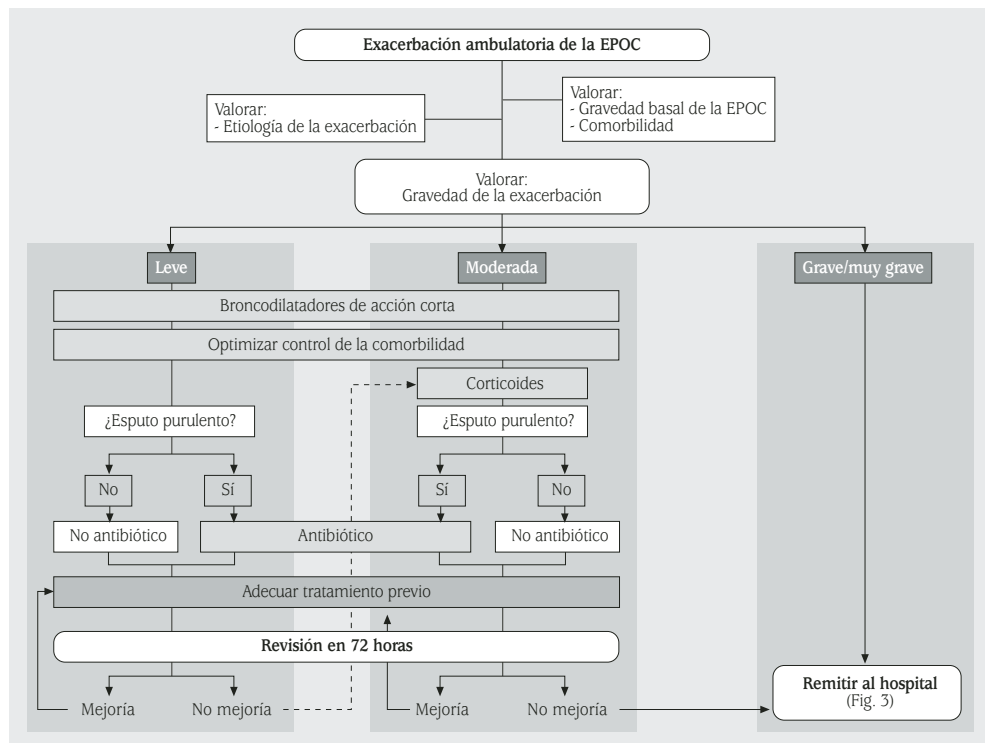


FIGURA 2. Tratamiento ambulatorio de la exacerbación de la EPOC.

Tampoco se han observado diferencias en el FEV₁ entre el uso de cartuchos presurizados con buena técnica inhalatoria, con o sin cámara espaciadora, y los nebulizadores⁽⁵²⁾.

Formoterol e indacaterol, este último de próxima comercialización en nuestro país, son β₂-agonistas de acción prolongada con comienzo de acción rápida, lo que les habilitaría para ser utilizados como tratamiento de la exacerbación. Sin embargo, su uso como medicación de rescate ha sido muy poco estudiado⁽⁵³⁾. Las metilxantinas no se recomiendan de forma rutinaria durante las exacerbaciones de la EPOC, por cuanto su beneficio es escaso como terapia broncodilatadora y los efectos secundarios son significativos⁽⁵⁴⁾. Sin embargo, recientemente se ha sugerido que estos fármacos, a dosis bajas, pueden ser útiles como antiinflamatorios, potenciando el efecto de los corticoides inhalados.

Tratamiento antiinflamatorio Corticosteroides sistémicos

Según una revisión reciente de la Cochrane⁽⁵⁵⁾, el empleo de corticoides orales o parenterales reduce de forma significativa el fracaso terapéutico y acorta la duración de la estancia hospitalaria, mejora la función pulmonar y acelera la recuperación de los síntomas, aunque también un incremento significativo de los efectos adversos, especialmente hiperglucemia. En esta misma revisión sistemática, también se indica que la dosis óptima y la duración del tratamiento no se han podido establecer. Inicialmente se recomendaba el uso de dosis altas, administradas de forma endovenosa. Albert y cols.⁽⁵⁶⁾, en el primer ensayo clínico placebo-controlado, utilizaron 0,5 mg/kg/6 horas durante 3 días, mientras que 20 años más tarde, en el estudio más amplio realizado hasta la fecha, se emplearon 125 mg de metilprednisolona

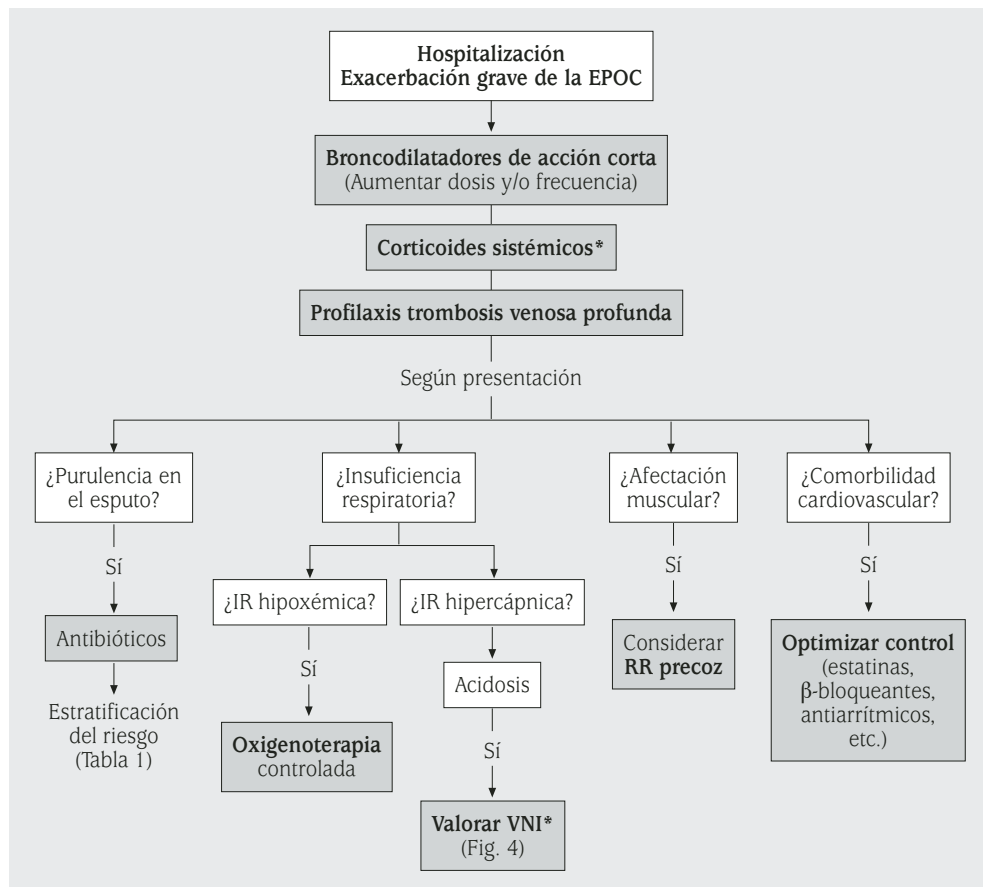


FIGURA 3. Tratamiento hospitalario de la exacerbación de la EPOC. IR: insuficiencia respiratoria; VNI: ventilación mecánica no invasiva. RR: rehabilitación respiratoria.

endovenosa cuatro veces al día durante 3 días, seguidos de una reducción progresiva de la dosis³⁷. Aunque ambos estudios utilizaron dosis altas de corticoides parenterales, la administración oral de una menor dosis de prednisolona (30 mg) también ha demostrado efectos similares en pacientes graves hospitalizados por exacerbación no acidótica³⁸. En medio ambulatorio, los corticoides orales a dosis medias (40 a 60 mg, al menos durante 10 días) también producen mejoría del FEV₁ y una disminución en la tasa de fracasos terapéuticos. Sobre la base de todos estos estudios, las principales normativas recomiendan el empleo de corticoides sistémicos en pacientes con EPOC

grave, que presenten una exacerbación, y también en aquellos pacientes con EPOC leve o moderada, donde la respuesta terapéutica inicial no sea satisfactoria^{29,30}. La dosis a utilizar no se ha precisado, no obstante, la pauta más frecuentemente recomendada es la de emplear 30-40 mg de prednisona o equivalente, durante no más de 2 semanas de tratamiento.

Corticosteroides inhalados

Tres estudios aleatorizados han evaluado el papel de los corticoides inhalados sobre la exacerbación de la EPOC³⁹⁻⁴¹. El primero comparó la eficacia de la budesonida nebulizada (0,5 mg/mL; 2 mg dos veces al día durante 3

días) seguido de prednisolona oral (30 mg cada 12 horas) durante 7 días y placebo en pacientes graves hospitalizados con exacerbaciones moderadas-graves no acidóticas⁽³⁹⁾. Comparado con placebo, el FEV₁ postbroncodilatador en los 3 primeros días de tratamiento mejoró más rápidamente en los grupos de tratamiento corticoideo, sin observar diferencias entre la budesonida o la prednisolona. La duración de la estancia hospitalaria y los efectos adversos fueron similares en los tres brazos. La hiperglucemia fue más frecuente en el grupo que recibió corticoides orales. Más recientemente, Gunen y cols.⁽⁴⁰⁾, han estudiado a 159 pacientes aleatorizados en tres grupos. El grupo I recibió tratamiento broncodilatador estándar, el grupo II añadía 40 mg de prednisolona a la terapia broncodilatadora y el grupo III recibió budesonida nebulizada (1.500 mg cuatro veces al día) junto al broncodilatador. La budesonida nebulizada, a altas dosis, fue tan eficaz y segura como la alternativa de la corticoterapia oral. El tercer estudio compara budesonida/formoterol inhalado (320/9 µg, cuatro veces al día, durante 2 semanas) con prednisolona (30 mg una vez al día) junto con formoterol (9 mg dos veces al día) en pacientes con agudizaciones ambulatorias atendidas en atención primaria, mediante un ensayo clínico aleatorizado dobleciego de no inferioridad. No se encontraron diferencias entre los dos grupos en función pulmonar, síntomas, calidad de vida, fracaso terapéutico, necesidad de medicación de rescate o efectos secundarios⁽⁴¹⁾.

De todos estos estudios se deduce que el empleo de corticoides inhalados puede ser una alternativa a la pauta oral en el tratamiento de las exacerbaciones leve o moderadas, no acidóticas. Se precisan más estudios para evaluar el impacto a largo plazo de una estrategia, que podría tener menos efectos secundarios extrapulmonares.

Antibióticos

Se estima que, alrededor del 40-50 % de las exacerbaciones de la EPOC son de origen bacteriano. Sin embargo, algo más del 85 %

de los pacientes con agudización reciben antibióticos, lo que comporta un sobreuso de estos fármacos, con el consiguiente riesgo de resistencias y mayor coste económico. Los gérmenes identificados con mayor frecuencia son *H. influenzae*, *S. pneumoniae* y *M. catarrhalis* aunque, en exacerbaciones graves, las enterobacterias y la *Pseudomonas aeruginosa* pueden ser relevantes. Diversos estudios han demostrado que los gérmenes aislados durante las exacerbaciones de la EPOC pueden diferir en función del grado de obstrucción basal⁽⁴²⁾. En pacientes con EPOC leve-moderada, es decir, con un FEV₁ superior al 50 %, el cultivo de esputo es poco efectivo y en muchos casos no se aíslan microorganismos potencialmente patógenos, mientras que pacientes que presentan un deterioro funcional grave (FEV₁ < 50 %) tienen un riesgo 6 veces superior de sufrir una exacerbación asociada a *H. influenzae* o *P. aeruginosa* que los pacientes más leves. En pacientes con ventilación mecánica no invasiva, también se ha descrito una mayor proporción de pacientes con gérmenes gram-negativos, especialmente *Pseudomonas aeruginosa*, siendo la presencia de estos gérmenes un factor de riesgo para fallo de la ventilación no invasiva⁽⁴³⁾. La posibilidad de infección por *P. aeruginosa* también debe considerarse, con independencia de la alteración funcional, en pacientes con EPOC que asocien bronquiectasias o que hayan recibido tandas repetidas de antibióticos en el último año.

El criterio utilizado para reconocer al paciente candidato al uso de estos fármacos es, fundamentalmente, clínico, atendiendo a los clásicos criterios de Anthonisen y cols.⁽⁴⁴⁾. Según estos autores, los pacientes que presentan incremento de la disnea, aumento del volumen del esputo y purulencia del mismo son subsidiarios de tratamiento. Si únicamente se cumplen dos criterios, también están indicados para los pacientes graves, debiéndose individualizar en los otros casos. Las agudizaciones donde únicamente se cumple uno de los tres criterios, no son subsidiarias de antimicrobianos. De los tres síntomas cardinales

TABLA 1. Pautas de tratamiento antibiótico empírico, según el tercer consenso sobre el uso de antimicrobianos en la agudización de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Grupo	Definición	Microorganismos más probables	Antibiótico de elección	Alternativa	Duración del tratamiento
I (FEV ₁ > 50%)	Sin comorbilidad	} <i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>M. catarrhalis</i>	Amoxicilina-clavulánico	Quinolonas Cefditoreno	5-7 días
	Con comorbilidad				
II (FEV ₁ ≤ 50%)	Sin riesgo de infección por <i>P. aeruginosa</i>	} <i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i> Enterobacterias	Moxifloxacino Levofloxacino	Amoxicilina-clavulánico	5-7 días
	Con riesgo de infección por <i>P. aeruginosa</i> ¹				
		} Los mismos + <i>P. aeruginosa</i>	Levofloxacino Ciprofloxacino	Betalactámico activo frente a <i>P. aeruginosa</i> ²	10 días

¹Se considera riesgo de infección por *Pseudomonas* cuando se han administrado 4 o más tandas de antibióticos en el último año. ²Cefepima, ceftazidima, piperacilina-tazobactam, imipenem o meropenem.
Adaptado de la referencia 48, con permiso.

propuestos, el criterio que mejor predice la infección bacteriana es la purulencia en el esputo. Utilizando cultivos cuantitativos con cepillo protegido en pacientes con EPOC grave, un grupo de investigadores españoles han demostrado que la purulencia del esputo predice la presencia de bacterias a grandes concentraciones, con un valor predictivo positivo del 77% y un valor predictivo negativo del 89%⁽⁴⁵⁾. De las revisiones sistemáticas que valoran la eficacia del tratamiento antibiótico en presencia de esputo purulento, la más reciente ha observado una reducción del riesgo de mortalidad [Riesgo relativo (RR): 0,23, Intervalo de confianza (IC) al 95%: 0,10-0,52, con un número necesario de tratamientos (NNT) para evitar una muerte de 8 (IC95%: 6-17)], una disminución del fracaso terapéutico [RR: 0,75; IC95%: 0,63-0,90 con NNT de 3; IC95% de 3 a 5] y de la persistencia de esputo purulento [RR: 0,51; IC95%: 0,41-0,77; NNT de 8; IC95%: 6 a 17]⁽⁴⁶⁾.

En los últimos años, la procalcitonina ha despertado un gran interés por su papel como

marcador de infección bacteriana. Un estudio recientemente⁽⁴⁷⁾ ha mostrado cómo el tratamiento guiado por procalcitonina en las exacerbaciones de la EPOC redujo la prescripción de antibiótico (40% vs 72%, $p < 0,001$) y la exposición a antibiótico (RR: 0,56; IC95%: 0,43-0,73) comparado con terapia estándar. Los resultados clínicos (proporción de exacerbaciones, hospitalizaciones y tiempo medio hasta la próxima hospitalización) fueron similares en ambos grupos durante 6 meses.

Una vez identificada la necesidad de tratar con antibióticos, éstos deberán ir dirigidos a cubrir los principales agentes causales de la exacerbación. Para ello, la mejor opción posible es adoptar una estrategia basada en la estratificación del riesgo (Tabla 1)⁽⁴⁸⁾.

Tratamiento de la insuficiencia respiratoria

Oxigenoterapia controlada

La administración de oxígeno suplementario se considera una de las piezas clave del tratamiento de la exacerbación que cursa con

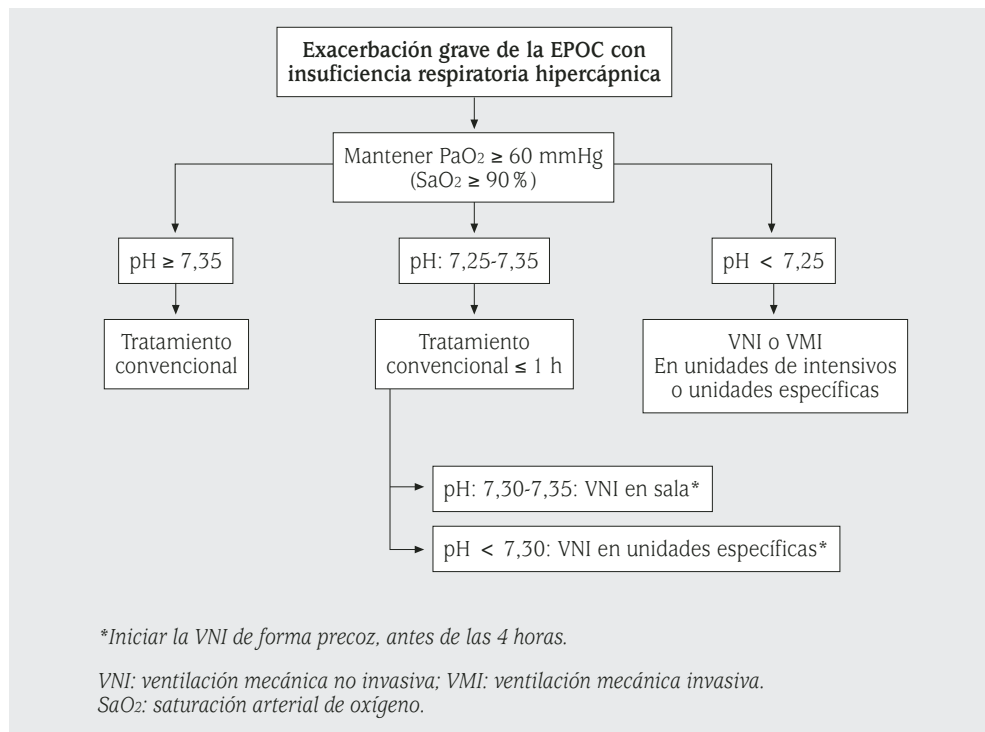


FIGURA 4. Indicaciones de ventilación mecánica (invasiva y no invasiva) en la exacerbación de la EPOC. Tomado de referencia 29.

insuficiencia respiratoria⁽⁴⁹⁾. El objetivo de la oxigenoterapia es alcanzar una presión parcial de oxígeno en sangre arterial (PaO₂) para prevenir la hipoxemia de amenaza vital y optimizar la liberación de oxígeno a los tejidos periféricos. En la práctica clínica, se deben administrar bajas concentraciones inspiratorias de oxígeno, bien 24 ó 28%, mediante mascarillas de alto flujo tipo venturi o mediante gafas nasales a bajos flujos de 2-4 L/min. Esta estrategia produce un incremento modesto, pero efectivo, en la PaO₂, sin riesgo de inducir acidosis y/o hipercapnia significativa. Durante las exacerbaciones moderadas-graves se deberá realizar una gasometría arterial, antes y después de iniciar el tratamiento suplementario con oxígeno, especialmente si cursan con hipercapnia. Cerca de un 20% de pacientes con exacerbación que acuden al hospital pueden desarrollar acidemia.

Ventilación mecánica asistida

En los casos en que existe un fracaso ventilatorio grave, con alteración del nivel de consciencia, disnea invalidante o acidosis respiratoria, a pesar del tratamiento médico óptimo, se debe considerar el empleo de soporte ventilatorio^(29,30). La ventilación mecánica puede ser administrada de forma no invasiva (VNI) o invasiva (VI). La figura 4 recoge un algoritmo basado en la evidencia, que propone la normativa SEPAR-ALAT⁽²⁹⁾.

Ventilación mecánica no invasiva (VNI)

Una revisión sistemática basada en diferentes ensayos clínicos aleatorizados y controlados proporciona evidencia de que la VNI, junto con el tratamiento médico convencional, disminuye la mortalidad, la necesidad de intubación endotraqueal (por cada 5 pacientes tratados con VNI, uno de ellos evitará la intuba-

ción) y también reduce el fracaso terapéutico. Además, la VNI aumenta el pH, reduce la hipercapnia y la frecuencia respiratoria de forma precoz, acorta la estancia hospitalaria y disminuye las complicaciones asociadas al tratamiento⁽⁵⁰⁾.

Ventilación invasiva

La VI debe considerarse en los casos en que se produzca acidemia y/o hipoxemia grave, junto con deterioro del estado mental^(29,30). Tradicionalmente se ha asumido que los pacientes con EPOC que precisan VI presentaban mortalidades muy elevadas, por lo que, en muchas ocasiones, su indicación podría ser controvertida. Sin embargo, datos consistentes sugieren que la mortalidad observada se sitúa alrededor del 20 %, una cifra incluso inferior a la observada para otras patologías sometidas a VI.

Rehabilitación respiratoria

Las actividades de la vida diaria se reducen enormemente durante las exacerbaciones de la EPOC, siendo variable el período de recuperación. Detrás de esta falta de actividad, existen numerosos factores, algunos emocionales y otros físicos, entre los que destaca el decondicionamiento muscular. Bajo estas premisas, la rehabilitación respiratoria y, más específicamente, el entrenamiento de la musculatura periférica, podría ser de utilidad terapéutica. Una revisión reciente⁽⁵¹⁾, sobre seis ensayos clínicos con 230 pacientes sometidos a rehabilitación pulmonar inmediata tras hospitalización, concluye que ésta reduce el riesgo de hospitalización subsiguiente (RR: 0,26; 0,12-0,54) y la mortalidad (0,45; 0,22-0,91) mejorando, además, la calidad de vida de estos pacientes y la capacidad de ejercicio. Los mismos resultados se han obtenido en un ensayo clínico muy reciente sobre 60 pacientes incluidos en un programa de RR ambulatorio tras el alta hospitalaria⁽⁵²⁾. La proporción de reingresos durante los tres meses de seguimientos fue del 33 % en el grupo de tratamiento convencional frente a un 7 % en los sometidos a RR (OR: 0,15; IC95 %: 0,03-0,72; p = 0,02).

Si bien la RR, en la mayoría de los estudios, se inicia tras la hospitalización, en algunos casos también se ha intentado durante la propia agudización. Trooster y cols.⁽⁵³⁾ han investigado la factibilidad y seguridad de realizar un programa de entrenamiento a resistencia del cuádriceps en un grupo de 40 pacientes hospitalizados por una agudización grave de su EPOC. Al mes del alta, los pacientes sometidos a entrenamiento mejoraron la resistencia del cuádriceps y la distancia recorrida en la prueba de los 6 minutos marcha. Una biopsia muscular realizada en un subgrupo de pacientes también demostró mejor *estatus* anabólico en los casos sometidos a entrenamiento, sin que se apreciaran indicios de mayor inflamación sistémica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Andersson F, Borg S, Jansson SA, Jonsson AC, Ericsson A, Prutz C, et al. The costs of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Med.* 2002; 96: 700-8.
2. Bourbeau J, Ford G, Zackon H, Pinsky N, Lee J, Ruberto G. Impact on patients' health status following early identification of a COPD exacerbation. *Eur Respir J.* 2007; 30: 907-13.
3. Donaldson GC, Seemungal TAR, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2002; 57: 847-52.
4. Cote CG, Dordelly LJ, Celli BR. Impact of COPD exacerbations on patient-centered outcomes. *Chest.* 2007; 131: 696-704.
5. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2005; 60: 925-31.
6. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Sánchez L, Perpiñá M, Román P. Severe exacerbations and BODE index: two independent risk factors for death in male COPD patients. *Respir Med.* 2009; 103: 692-9.
7. Miravittles M, Guerrero T, Mayordomo C, Sánchez-Agudo L, Nicolau F, Segú JL and on behalf of the EOLO group. Factors associated with increased risk of exacerbation and hospital admission in a cohort of ambulatory COPD

- patients: a multiple logistic regression analysis. *Respiration*. 2000; 67: 495-501.
8. Lomas DA, Silverman EK, Edwards LD, Locantore NW, Miller BE, Horstman DH, Tal-Singer R. Serum surfactant protein D is steroid sensitive and associated with exacerbations of COPD. *Eur Respir J*. 2009; 34: 95-102.
 9. Soler JJ, Sánchez L, Latorre M, Alamar J, Román P, Perpiñá M. The impact of COPD on hospital resources: the specific burden of COPD patients with high rates of hospitalization. *Arch Bronconeumol*. 2001; 37: 375-81.
 10. Otero I, Blanco M, Montero C, Valiño P, Vereá H. Características epidemiológicas de las exacerbaciones por EPOC y asma en un hospital general. *Arch Bronconeumol*. 2002; 38: 256-62.
 11. Hurst JR, Donaldson GC, Quint JK, Goldring JJP, Baghai R, Ravary R, Wedzicha J. Temporal clustering of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 179: 369-74.
 12. Soler-Cataluña JJ, Rodríguez-Roisin R. Frequent chronic obstructive pulmonary disease exacerbators: how much real, how much fictitious? *COPD*. 2010; 7 (4): 276-84.
 13. Soler JJ. Coste de la infección en la EPOC. *Rev Esp Quimioterap*. 2004; 17 (1): 11-4.
 14. Miravittles M, Murio C, Guerrero T, Gisbert R. Costs of chronic bronchitis and COPD. A one year follow-up study. *Chest*. 2003; 123: 784-91.
 15. Seemungal TAR, Donaldson GC, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am j Respir Crit Care Med*. 2000; 161: 1608-13.
 16. Parker CM, Voduc N, Aaron SD, Webb KA, O'Donnell DE. Physiologic changes during symptom recovery from moderate exacerbation of COPD. *Eur Respir J*. 2005; 26: 420-8.
 17. Donaldson GC, Seemungal TAR, Patel IS, Lloyd-Owen SS, Bhowmik A, Wilkinson TMA, et al. Airway and systemic inflammation and decline in lung function, in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*. 2005 ; 128 : 1995-2004.
 18. Groenewegen KH, Dentener MA, Wouters EFM. Longitudinal follow-up of systemic inflammation after acute exacerbations of COPD. *Respir Med*. 2007; 101: 2409-15.
 19. Miravittles M, Anzueto A, Legnani D, Forstmeier L, Fargel M. Patient's perception of exacerbation of COPD – the PERCEIVE study. *Respir Med*. 2007; 101: 453-60.
 20. Kessler R, Ståhl E, Vogelmeier C, Haughmey J, Trudeau E, Löfdahl C-G, et al. Patient understanding, detection, and experience of COPD exacerbations. An observational, interview-based study. *Chest*. 2006; 130: 133-42.
 21. Quint JK, Baghai-Ravary R, Donaldson GC, Wedzicha JA. Relationship between depression and exacerbations in COPD. *Eur Respir J*. 2008; 32: 53-60.
 22. Seemungal TAR, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 157: 1418-22.
 23. Miravittles M, Ferrer M, Pont A, Zalacain R, Alvarez-Sala JL, Masa F, et al. Effect of exacerbations on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a 2 year follow up study. *Thorax*. 2004; 59: 387-95.
 24. Langsetmo L, Platt RW, Ernst P, Bourbeau J. Underreporting exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease in a longitudinal cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 177: 396-401.
 25. Hurst JR, Perera W, Wilkinson TM, Donaldson GC, Wedzicha JA. Systemic and upper and lower airway inflammation at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 173: 71-8.
 26. Donaldson GC, Hurst JR, Smith CJ, Hubbar RB, Wedzicha JA. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*. 2010; 137: 1091-7.
 27. Hopkinson NS, Tennant RC, Dayer MJ, Swallow EB, Hansel TT, Moxham J, et al. A prospective study of decline in fat free mass and skeletal muscle strength in chronic obstructive pulmonary disease. *Resp Res*. 2007; 8: 25.
 28. Jones RC, Donaldson GC, Chavannes NH, Kida K, Dickson-Spillmann M, Harding S, et al. Derivation and validation of a composite index of severity in chronic obstructive pulmonary disease- the DOSE index. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 180: 1189-95.
 29. Peces-Barba G, Barberá JA, Agustí A, Casanova C, Casas A, Izquierdo JL, et al. Guía clínica SEPAR-ALAT de diagnóstico y tratamiento de la EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2008; 44: 271-81.

30. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 176: 532-55.
31. McCrory DC, Brown CD. Anti-cholinergic bronchodilators versus beta2-sympathomimetic agents for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002; CD003900.
32. Turner MO, Patel A, Ginsburg S, FitzGerald JM. Bronchodilator delivery in acute airflow obstruction. A meta-analysis. *Arch Intern Med.* 1997; 157: 1736-44.
33. Malolepszy J, Boszormenyi NG, Selroos O, Larso P, Brander R. Safety of formoterol Turbuhaler at cumulative dose of 90 microg in patients with acute bronchial obstruction. *Eur Respir J.* 2001; 18: 928-34.
34. Barr RG, Rowe BH, Camargo CA, Jr. Methylxanthines for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: meta-analysis of randomised trials. *BMJ.* 2003; 327: 643.
35. Walters JA, Gibson PG, Wood-Baker R, Hannay M, Walters EH. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 (1): CD001288.
36. Albert RK, Martin TR, Lewis SW. Controlled clinical trial of methylprednisolone in patients with chronic bronchitis and acute respiratory insufficiency. *Ann Intern Med.* 1980; 92: 753-8.
37. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, Collins D, Gross NJ, Light RW, Anderson P, Morgan NA. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med.* 1999; 340: 1941-7.
38. Davies L, Angus RM, Calverley PM. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Lancet.* 1999; 354: 456-60.
39. Maltais F, Ostinelli J, Bourbeau J, Tonnel AB, Jacquemet N, Haddon J, et al. Comparison of nebulized budesonide and oral prednisolone with placebo in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 165: 698-703.
40. Gunen H, Hacievliyagil SS, Yetkin O, Gulban G, Mutly LC, In E. The role of nebulized budesonide in the treatment of exacerbations of COPD. *Eur Respir J.* 2007; 29: 660-7.
41. Stallberg B, Selroos O, Vogelmeier C, Andersson E, Ekstrom T, Larsson K. Budesonide/formoterol as effective as prednisolone plus formoterol in acute exacerbations of COPD: a double-blind randomised, non-inferiority, parallel-group, multicentre study. *Respir Res.* 2009; 10: 11.
42. Miravittles M, Espinosa C, Fernández-Laso E, et al. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. *Chest.* 1999; 116: 40-6.
43. Ferrer M, Ioanas M, Arancibia F, Marco MA, de la Bellacasa JP, Torres A. Microbial airway colonization is associated with noninvasive ventilation failure in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Crit Care Med.* 2005; 33 (9): 2003-9.
44. 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: 196-204.
45. Soler N, Agustí C, Angrill J, Puig de la Bellacasa J, Torres A. Bronchoscopic validation of the significance of sputum purulence in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2007; 62: 29-35.
46. Ram FS, Rodríguez-Roisin R, García-Aymerich J, Granados AN, Barnes NC. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; 19(2): CD004403.
47. Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R, Leuppi J, Miedinger D, Müller C, et al. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD. A randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. *Chest.* 2007; 131: 9-19.
48. Miravittles M, Monsó E, Mensa J, Aguarón Pérez J, Barberán J, Bárcena et al. Tratamiento antimicrobiano de la agudización de la EPOC: Documento de consenso 2007. *Arch Bronconeumol.* 2008; 44: 100-8.
49. Soler-Cataluña JJ, Rodríguez-Roisin R. Management of COPD exacerbations. En: *Clinical management of chronic obstructive pulmonary disease.* Vol 222. Second Edition. Informa Healthcare; 2007.

50. Lightowler JV, Wedzicha JA, Elliott MW, Ram FS. Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2003; 326: 185-7.
51. Puhan M, Scharplatz M, Troosters T, Walters EH, Steurer J. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (1): CD005305.
52. Seymour JM, Moore L, Jolley CJ, Ward K, Creasey J, Steier JS, et al. Outpatient pulmonary rehabilitation following acute exacerbations of COPD. *Thorax*. 2010; 65: 423-8.
53. Troosters T, Probst VS, Crul T, Pitta F, Gayan-Ramirez G, Decramer M, Gosselink R. Resistance training prevents deterioration in quadriceps muscle function during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 181: 1072-7.