



Exacerbación infecciosa de enfermedad pulmonar obstructiva crónica

José Padua García,¹ Rafael Hernández Z,² Candelaria Sánchez R,² Francisco Quiñónez F,³
Xóchitl Padua G,⁴ Fulgencio Díaz O,² Alejandra Ramírez V²

RESUMEN. Las exacerbaciones infecciosas de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) son la causa más frecuente de atención médica en este grupo de pacientes. Los agentes etiológicos aparecen en orden de frecuencia según la edad, la presencia de comorbilidades y sobre todo del grado de obstrucción al flujo aéreo subyacente. Las exacerbaciones de los pacientes con EPOC son causa de deterioro funcional respiratorio y sistémico que en ocasiones tarda semanas o meses en recuperarse. Hasta el día de hoy continuamos tomando los criterios del Dr. Anthonisen modificados por el Dr. Seemungal como definitorios de una exacerbación, sin embargo existen avances recientes en materia de biomarcadores que prometen objetivizar y coadyuvar en las decisiones diagnóstico-terapéuticas durante la atención de los pacientes.

Palabras clave: Exacerbación aguda de EPOC, gravedad de la exacerbación, agentes infecciosos, biomarcadores.

ABSTRACT. Infectious exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) are the most common cause of medical care in this group of patients. The etiological agents appear in order of frequency depending on age, the presence of comorbidities and above the degree of airflow obstruction. Exacerbations of COPD patients are the cause of respiratory and systemic functional impairment and sometimes takes weeks or months to recover. To this day we continue taking the criteria of Dr. Anthonisen modified by Dr. Seemungal to defining an exacerbation, however, there are recent advances in the field of biomarkers that promise to objectify and assist to take a decision in the diagnosis and treatment during patient care.

Key words: Acute exacerbation of COPD, severity of exacerbation, infectious agents, biomarkers.

INTRODUCCIÓN

EPIDEMIOLOGÍA

Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) existen 210 millones de personas en el mundo que padecen enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), de las cuales 80 millones tienen EPOC moderado a grave, con una mortalidad superior a 3 millones de

personas en el año 2005, que correspondió a un 5% de las defunciones globales.

Se conoce que el 90% de las muertes por EPOC ocurren en países en vías de desarrollo. La prevalencia mundial en personas mayores de 40 años es superior al 10%. Actualmente se considera la cuarta causa de muerte en países desarrollados, la primera por enfermedades respiratorias y para el año 2020 se advierte que pudiera representar la tercera causa de mortalidad a nivel mundial. Dicho incremento se debe a la epidemia de tabaquismo que estamos viviendo, la cual cobró en el año 2007, la muerte de 5.4 millones de personas en todo el planeta, y se advierte que para el año 2015 el 75% de las muertes atribuidas al tabaquismo ocurrirán en países como México (en vías de desarrollo).⁴

El estudio PLATINO (Proyecto Latinoamericano de Investigación de Obstrucción Pulmonar) estimó una prevalencia de la EPOC del 8 al 20%, con un rango de 7.8% en mayores de 40 años en la Ciudad de México, hasta 19.4% en Montevideo, Uruguay. Sin embargo para mayores de 60 años la prevalencia se eleva a 18.4% en México y 32.1% en Uruguay. En personas con un índice tabáquico

¹ Residente de 3º Neumología del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias «Ismael Cosío Villegas».

² Neumólogo, Clínica de EPOC y Clínica de Tabaquismo INER.

³ Infectólogo, Jefe de Servicio de Laboratorio de Microbiología INER.

⁴ Residente de 4º Medicina Interna Centro Médico ABC.

Correspondencia y solicitud de sobretiros:

Dr. José Padua García

Médico Residente de Neumología

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

«Ismael Cosío Villegas».

Departamento de Enseñanza Médica

Calzada de Tlalpan 4502

E-mail: josepadua75@gmail.com

mayor a 10 paquetes/año la prevalencia fue de 15.7% vs 6.3% en fumadores con menos de 10 p/a.⁵

El impacto de la EPOC radica en que es una causa de discapacidad, por su naturaleza irreversible y progresiva; Esta enfermedad se caracteriza por la presencia de agudizaciones, EAEOC (exacerbación aguda de enfermedad pulmonar obstructiva crónica) las cuales tienen efectos deletéreos en la función respiratoria de los pacientes, ya que se ha demostrado disminuyen el VEF₁ (volumen espiratorio forzado del primer segundo), e incrementan el índice de BODE (body mass index, obstruction, dyspnea, exercise capacity); ambos relacionados con una reducción en la calidad de vida y un aumento de la mortalidad. En promedio los pacientes tienen 2.5 EAEOC por año, y la recuperación funcional previa a la exacerbación, puede no llevarse a cabo, o tardar meses en suceder.⁶

DEFINICIÓN

Desde la primera descripción por Fletcher como «episodios torácicos» en 1976, el interés por la investigación en el campo de las EAEOC continúa sumando conocimientos. La ausencia de criterios definitorios de la exacerbación aguda en EPOC ha requerido el trabajo conjunto de neumólogos de diferentes países para evaluar el estado de los pacientes durante una exacerbación y poder establecer una definición homogénea que ayude a valorar la respuesta al tratamiento; A partir de esta necesidad, es que nace la definición de Anthonisen y colaboradores en 1987. Actualmente se considera la más utilizada y sigue siendo la base para el desarrollo de nuevas definiciones.⁷⁻⁹

- I. Anthonisen et al en 1987 ampliada por Seemungal, que describe un aumento en la disnea, así como en el volumen y aspecto purulento de la expectoración. Aunque el propósito de tal nació para fines analíticos, actualmente se utiliza para discernir si se administra antibioticoterapia. La presencia de 2 o más síntomas es suficiente para iniciar tratamiento empírico, de preferencia posterior a la toma del cultivo de expectoración.

Tipo 1. Ocurre un aumento de la disnea, cantidad del esputo y aspecto purulento.

Tipo 2. Cuando dos de los síntomas previos están presentes.

Tipo 3. Cuando existe sólo uno de los tres síntomas previos, más uno de los siguientes: infección de vías respiratorias superiores en los cinco días previos, fiebre sin otra causa. Incremento de tos o sibilancias, aumento de la frecuencia respiratoria o cardiaca del 20% sobre la basal.

- II. Thompson y cols en 1996: El incremento en la disnea o tos basales por más de 24 h requiere una visita hospitalaria, > 25% en el aumento del uso de B-agonistas inhalados por más de 24 h o un incremento en la producción de esputo (más de ¼ de vaso/d) y/o aspecto purulento (> 25 neutrófilos x campo).
- III. Burge y cols en el 2000: Cualquier empeoramiento de la sintomatología respiratoria que requiera uso de antibióticos y esteroides.
- IV. Cazzola et al en 2001 refiere un empeoramiento súbito de los síntomas basales de la enfermedad que requiere un ajuste en los medicamentos.
- V. Vincken y cols en 2002: presencia de síntomas compatibles con exacerbación (tos, esputo, disnea, sibilancias) con una duración de 3 días o más.
- VI. Szafranski y cols en 2003: Exacerbación leve, aquella que requiera el uso de más de 4 inhalaciones de broncodilatadores al día. Y exacerbación grave cualquier que requiera uso de esteroides y/o antibióticos y/o ingreso hospitalario.

FISIOPATOLOGÍA

Respuesta inflamatoria pulmonar y sistémica

A diferencia de lo que se creía en la década de los sesenta, ahora sabemos que las EAEOC aceleran la disminución de la función respiratoria, se manifiestan con una declinación del VEF₁, pico espiratorio forzado (PEF) y capacidad vital forzada (CVF). El tiempo de recuperación es directamente proporcional al grado de disminución de la función respiratoria.¹⁰

La reducción del flujo pico espiratorio y el VEF₁ clínicamente significativas (> 5% sobre el basal) y el aumento de la tasa metabólica asociado a una respuesta inflamatoria sistémica permanente, son mecanismos que intervienen en la génesis de la disnea en estos pacientes; esta reducción suele prolongar el tiempo de recuperación post-exacerbación, y participa en la sintomatología respiratoria más pronunciada durante las infecciones de vías respiratorias altas de origen viral.¹¹

La hipoxemia es un problema común durante las exacerbaciones, y el factor determinante más importante es el desequilibrio entre ventilación/perfusión, al cual contribuye una baja tensión de oxígeno en sangre venosa mixta, debido a un aumento en el consumo de oxígeno secundario al esfuerzo respiratorio incrementado y a una baja reserva cardíaca que impide elevar el gasto acorde a la demanda requerida. Por otro lado y especialmente en EPOC grave, el aumento de la resistencia en la vía respiratoria aunado a la disminución de la relación inspiración/espiración permiten la generación de hiperinsuflación dinámica, que a su vez ocasiona disfunción de músculos

respiratorios, falla de bomba ventilatoria y clínicamente se manifiesta como un incremento del esfuerzo y del trabajo respiratorios.¹²

En el periodo posterior inmediato a una EAEPOC, también se han reportado cambios adaptativos respiratorios, como una relación directa entre el cambio del esfuerzo respiratorio y la disminución del consumo de oxígeno en reposo.

A diferencia de la respuesta inflamatoria que presenta el fumador con EPOC estable, durante las EAEPOC existe un cambio inflamatorio que se caracteriza por el reclutamiento de eosinófilos, neutrófilos y linfocitos CD4+ en la mucosa bronquial, ocasionando la liberación de sustancias como endotelina-1 entre otras, que promueven la inflamación de la vía aérea, el incremento del tono del músculo liso bronquial, edema de la pared bronquial e hipersecreción mucosa y a su vez desencadenan un desequilibrio en la ventilación-perfusión y limitación al flujo aéreo. Se ha identificado en la expectoración de pacientes con EAEPOC graves, una inversión de la relación celular: CD4/CD8 y CD4 INF- γ / CD8 IL-4.¹³

Los eosinófilos reclutados a la vía aérea por quimocinas liberadas por linfocitos T activados, provocan inflamación de la pared bronquial debido a la liberación de peroxidasa de eosinófilos, proteína básica mayor, proteína catiónica de eosinófilos, metaloproteinasas, factor activador de plaquetas y leucotrienos que junto con histamina pueden ser causa de broncoespasmo. Eotaxina-1 y su receptor CCR3 se encuentran elevados durante las EAEPOC.

Se ha observado en biopsias bronquiales de pacientes con EAEPOC graves una regulación a la alta de 2 hemotactantes: CXCL5 (ENA-78) y CXCL8 (IL-8) y sus receptores CXCR1 y CXCR2. Se han detectado niveles elevados de IL-8 en secreciones respiratorias, así como expresión de leucotrieno B4 relacionado con el reclutamiento de neutrófilos durante exacerbaciones graves.

Existe un notable incremento de marcadores inflamatorios en el sistema respiratorio durante una EAEPOC, entre los que podemos mencionar: TNF- α el cual contribuye a la regulación en la expresión de moléculas de adhesión endotelial, facilitando la migración celular y la activación de neutrófilos.

El factor estimulante de granulocitos macrófagos (FEGM) se encuentra aumentado en el lavado broncoalveolar de pacientes exacerbados, y es un reflejo del estímulo y activación de macrófagos, neutrófilos y eosinófilos. Sabemos que la inflamación neutrofílica muestra una resolución 5 días después de iniciado el tratamiento en paralelo a la recuperación clínica.¹⁴

El resultado de la activación de neutrófilos y macrófagos es la degranulación y liberación de elastasas y proteinasas que ocasionan daño epitelial, reducen la frecuen-

cia del movimiento ciliar, estimulan la secreción de moco por las células globo e incrementan la permeabilidad de la mucosa bronquial, resultando en edema de la vía aérea y exudación de material proteináceo hacia la luz de la misma. Estos cambios a nivel de vías aéreas pequeñas afectan adversamente el flujo aéreo y permiten que se manifieste un aumento en la cantidad y consistencia de la expectoración y que adquiera la característica purulencia, así como el incremento de la disnea, síntomas clásicos de las exacerbaciones.

Por otro lado el estrés oxidativo se hace presente en mayor medida durante las EAEPOC, debido a las células inflamatorias activadas por las citocinas y moléculas de adhesión. Existe un desequilibrio entre el estrés oxidativo y los mecanismos antioxidantes caracterizado por la depleción de glutatión pulmonar y la presencia de peróxido de hidrógeno y 8-isoprostano en condensado respiratorio exhalado.

El origen de la cascada de eventos inflamatorios sistémicos tiene como desencadenante inicial la agresión inflamatoria de la vía aérea. El resultado es la expresión de marcadores séricos como la proteína C reactiva (PCR) que según Perera y colaboradores tiene un valor pronóstico cuando se encuentra elevada 14 días después del inicio de los síntomas de exacerbación, ya que puede predecir una nueva EAEPOC en los próximos 50 días.¹⁵

ETIOLOGÍA

En cuanto a la etiología de las exacerbaciones, el 50-75% se debe a un agente infeccioso, y en el 25 al 50% restante, el agente desencadenante no está bien definido. Sabemos que la contaminación ambiental, y la exposición a humos, vapores o polvos irritantes pueden encender la cascada de eventos que llevan al paciente a una exacerbación aguda no infecciosa. Algunos estudios apuntan que el aumento del dióxido de sulfuro (SO₂), dióxido de nitrógeno (NO₂), partículas con diámetro igual o menor a 10 μ m, así como partículas de humo negro aumentan la mortalidad en pacientes con EPOC debido a causas de origen cardiovascular. Además son la causa del 6 al 9% de las admisiones hospitalarias al año en este grupo de pacientes. Otras causas no infecciosas de exacerbación reportadas son insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica, disritmias, cáncer pulmonar y enfermedad tromboembólica venosa (*Cuadro 1*).¹⁶

La exacerbación infecciosa está ocasionada en un 50% por bacterias patógenas que en orden de frecuencia y en pacientes con EPOC Clase Gold I-II, son: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* y *Moraxella Catarrhalis*, mismas bacterias que suelen colonizar las vías respiratorias inferiores, y en el contexto de un incremento de la carga bacteriana causan invasión e infección clí-

nicamente manifiesta. Se ha reportado una asociación entre niveles elevados de IL-8 en esputo, carga bacteriana alta y una declinación del VEF₁.

Pseudomonas aeruginosa y enterobacterias (*Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens*) colonizan y ocasionan infecciones del tracto respiratorio inferior en pacientes con EPOC grave (Gold III-IV) con un VEF₁ (Volumen espiratorio forzado en el primer segundo) igual o menor a 50%, con patología bronquial estructural como bronquiectasias, antecedentes de uso de antibioticoterapia 15 días previos, uso de esteroide sistémico en los últimos 3 meses, cuatro o más exacerbaciones en el último año, uso de ventilación mecánica invasiva, ingreso hospitalario el año previo, comorbilidades (diabetes, insuficiencia renal, cardiaca o hepática) y desnutrición. Existe una clasificación

Cuadro 1. Diagnóstico diferencial en EAEPOC.

Respiratorio

Neumonía
Neumotórax
Derrame pleural
Cáncer pulmonar o metastásico
Tromboembolia pulmonar

Cardiaco

Insuficiencia cardiaca
Disritmias
Infarto agudo de miocardio

Otros

Fractura costal
Obstrucción de vía respiratoria superior

de la EAEPOC de origen infeccioso mencionada por el Dr. Anzueto y cols, que toma en cuenta la edad, presencia de comorbilidades y el grado de obstrucción al flujo aéreo (*Cuadro 2*).^{17,18}

Es necesario mencionar que el consenso mexicano de EPOC (2007) advierte la presencia de *Pseudomonas aeruginosa* en estadios tempranos de la enfermedad basado en una serie de casos. Lo anterior, motivó que se llevará a cabo un estudio de cohorte prospectivo en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER), de la Ciudad de México que incluyó 150 pacientes con EAEPOC leves en estadios tempranos de la enfermedad (Media VEF₁ 62%) de 2006-2008 en el cual se confirmó una elevada prevalencia de enterobacterias y pseudomonas como causas de infección y exacerbaciones ambulatorias de pacientes con EPOC en estadios tempranos, a diferencia de lo que se ha publicado en la literatura internacional. Sin embargo faltan más estudios al respecto para identificar las diferencias en el tipo de población bacteriana que ocasiona colonización e infección del tracto respiratorio inferior de los pacientes mexicanos con EAEPOC en estadios tempranos, así como determinar cuáles son los factores que predisponen a nuestra población a desarrollar infecciones por microorganismos patógenos no habituales en etapas tempranas de la EPOC, y en EAEPOC leves.^{19,20}

El 30% de las exacerbaciones infecciosas están ocasionadas por agentes virales, de los cuales el más frecuente es *Rhinovirus*. El 20% restante se debe a bacterias atípicas como *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila* y otras.

Cuadro 2. Clasificación de la EAEPOC de origen infeccioso bacteriano de acuerdo al VEF₁, la presencia de comorbilidades y el riesgo de infección por *Pseudomonas aeruginosa*.

Grupo I VEF ₁ > 50%	Factor de riesgo	Microorganismo	Antibiótico	Alternativa	Días
a)	Sin comorbilidad	<i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>M. catarrhalis</i>	Amox/clav ¹ Tetraciclinas TMP/SMX	Cefuroxima Macrólidos Ketólidos	5-7
b)	Con comorbilidad ^o	<i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i> Enterobacterias	Moxifloxacino Levofloxacino Gemifloxacino	Amox/clav Cefuroxima Cefpodoxima	5-7
Grupo II VEF ₁ < 50%					
a)	Sin riesgo de <i>P. aeruginosa</i>	<i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i> Enterobacterias	Moxifloxacino Levofloxacino Gemifloxacino	Amox/clav Cefuroxima Cefpodoxima	5-7
b)	Con riesgo de <i>P. aeruginosa</i>	Los anteriores + <i>P. aeruginosa</i>	Levofloxacino Ciprofloxacino ²	Betalactámicos ³ vs pseudomonas	10

0. Insuficiencia cardiaca, hepática o renal, DM, EVC, neoplasias malignas; 1. Dosis 875/125 cada 8 h; 2. Dosis 400 mg IV cada 12 h, 3. Cefepime, ceftazidima, meropenem, imipenem, piperacilina-tazobactam

Se ha reportado que las exacerbaciones de origen bacteriano se acompañan de mayor inflamación local y sistémica, en comparación con las de origen no bacteriano. Aunque no se ha podido predecir qué pacientes desarrollarán exacerbaciones, se han podido identificar factores de riesgo como: mal apego al tratamiento, tabaquismo activo, síntomas persistentes y cambios en las características de la tos y expectoración, exacerbaciones previas, disminución grave de VEF₁ (50%), colonización del tracto respiratorio superior e inferior por bacterias patógenas, y adición de nuevas cepas bacterianas.²¹

Un estudio señala que hasta el 25% de los pacientes con EPOC, tienen el tracto respiratorio inferior colonizado por bacterias patógenas durante periodos estables de la enfermedad; También menciona que durante las EAEPOC se produce sobrecrecimiento de la población de bacterias patógenas, así como aparición de *Pseudomonas aeruginosa* en la vía aérea inferior, lo que se relaciona con la presencia de síntomas y desarrollo de exacerbación independientemente de la carga bacteriana, así como con progresión de EPOC debido a una declinación acelerada en la pérdida de la función respiratoria.

La coinfección entre virus-bacterias se puede presentar hasta en el 23% de los casos, y se sugiere como una causa de mayor inflamación local en las vías aéreas y a nivel sistémico, así como la causante de una mayor caída del VEF₁ y de estancia hospitalaria más prolongada.²²

Un estudio sobre prevalencia de microorganismos gramnegativos en pacientes con EAEPOC realizado en Arabia Saudita reportó una elevada frecuencia de *Moraxella catarrhalis* (25.2%), *Pseudomonas aeruginosa* (12.2%) y *Haemophilus influenzae* (11.5%). El estadio GOLD de los pacientes previo a la exacerbación era avanzado y fue determinado por flujometría, sin embargo creemos que existen otras poblaciones de países en vías de desarrollo en Latinoamérica, África y Asia en las que puede existir un incremento en la prevalencia de bacterias no habituales en exacerbaciones leves de pacientes con EPOC en estadios tempranos. Un paso importante para la atención de los pacientes con EAEPOC en México es conocer la microbiología de nuestra población durante estados estables y en exacerbaciones infecciosas, los factores de riesgo en población hispana para desarrollar infecciones de la vía aérea por gramnegativos y pseudomonas, describir las tasas de resistencia locales, así como el tiempo libre de infecciones del tracto respiratorio inferior entre una exacerbación y otra.²³

CLASIFICACIÓN DE GRAVEDAD

La gravedad de la exacerbación la podemos clasificar de acuerdo a la sintomatología y la respuesta a la terapéutica empleada en:

1. **Leve:** Es Cuando existe un aumento de los síntomas respiratorios, que pueden ser manejados por el paciente, incrementando la dosis de los medicamentos que habitualmente utiliza, sin el uso de esteroides sistémicos. En ausencia de gasometría arterial se deduce la ausencia de insuficiencia respiratoria aguda (IRA).
2. **Moderada:** Requiere uso de antibióticos y/o esteroides sistémicos. En ausencia de gasometría arterial se asume la ausencia de IRA.
3. **Grave:** Amerita hospitalización del paciente. Presencia de hipoxemia PaO₂ < 60 mmHg sin hipercapnia PaCO₂ < 45 mmHg.
4. **Muy grave:** IRA tipo II compensada. PaO₂ < 60 mmHg, PaCO₂ > 45 mmHg y PH > 7.35.
5. **Que pone en riesgo la vida:** IRA tipo II descompensada con acidosis. PaCO₂ > 45 mmHg y PH < 7.35.

Se estima una media de 3.43 exacerbaciones por año en la clase Gold III, y una media de 2.68 en clase Gold II. Los pacientes con insuficiencia ventilatoria aguda secundaria a EAEPOC tienen una elevada tasa de readmisión hospitalaria, con una mortalidad de 20% a 60 días, 47% a 1 año y 49% 2 años. La causas más importantes de muerte en pacientes con EPOC son: insuficiencia respiratoria (> 35%), síndromes coronarios agudos, insuficiencia cardíaca, tromboembolismo venoso y disritmias. Niewoehner y cols. reportaron los siguientes factores predictores de EAEPOC: edad avanzada, tiempo de evolución de la EPOC, porcentaje del predicho del VEF₁, tos productiva, uso de antibióticos o esteroides en el año previo, hospitalización por complicaciones relacionadas con la EPOC en el año previo, y uso de teofilina. Los mismos autores mencionan otros factores predictores de hospitalización: edad avanzada, porcentaje del predicho de VEF₁, visita a urgencias en el año previo por complicaciones de la EPOC, comorbilidades cardiovasculares y uso de prednisona. Otros autores han reportado factores asociados a mortalidad durante una admisión hospitalaria por exacerbación: Edad, signos de hipertrofia de ventrículo derecho, insuficiencia renal crónica, cardiopatía isquémica y VEF₁ bajo.

El uso empírico de antibiototerapia, sin establecer una causa bacteriana tiene implicaciones médicas y económicas, entre otras: El tratar exacerbaciones de origen no bacteriano con antibióticos selecciona resistencias, e impide la posibilidad de administrar tratamiento adecuado en otras causas de exacerbación no bacterianas. Los objetivos más importantes del tratamiento de los pacientes con EPOC están dirigidos a reducir la frecuencia y la gravedad de las exacerbaciones por medio de la identificación del agente causal, con el objeto de ofrecer el antibiótico adecuado de acuerdo a la susceptibilidad y a las

tasas de resistencia locales, reconociendo si existen factores de riesgo para bacterias patógenas menos comunes como pseudomonas y enterobacterias.

DIAGNÓSTICO

Existe controversia sobre el rol que juegan las bacterias aisladas en esputo durante las EAEPOC, y aquellas que se aíslan durante la EPOC estable. En ocasiones son las mismas, y se cree que esto es debido a alteraciones en la estructura antigénica de superficie bacteriana que permiten evadir los mecanismos de respuesta inmune del huésped, que previamente impedían se desarrollara la enfermedad, por lo que pasan de una fase de colonización a desarrollar infecciones recurrentes. Se ha demostrado que en pacientes con EPOC, la colonización por una cepa bacteriana nueva, aumenta 2 veces el riesgo de exacerbación.²⁴

Por otro lado, no se ha podido establecer un panel de marcadores biológicos que pueda discernir entre EPOC estable y EAEPOC de origen infeccioso, haciendo analogía al equivalente del uso de troponinas en infarto agudo del miocardio (IAM).

Es importante mencionar que aunque en la literatura mundial se señala la expresión de algunos marcadores séricos en EAEPOC (*Cuadro 3*) como IL-6, TNF- α , leptina plasmática, fibrinógeno, proteína catiónica de eosinófilos, mieloperoxidasa, proteína C reactiva, en esputo y muestras de lavado broncoalveolar se encuentran elevados citocinas como IL-6, IL-8, CXCL8, endotelina-1, y hay predominio de neutrófilos, leucotrieno B4. No existen biomarcadores estandarizados y faltan estudios aleatorizados controlados para definir o establecer el pronóstico de una exacerbación infecciosa bacteriana de la EPOC.^{25,26}

Dentro de los estudios más importantes se encuentra el realizado por Yasuda y cols. En el cual señala que los pacientes con EPOC presentan niveles más elevados de carboxihemoglobina que los controles sanos y durante las EAEPOC estos niveles tienden a incrementarse aún

más, producto de la gravedad en la respuesta inflamatoria sistémica y pulmonar, así como la producción de especies reactivas de oxígeno. Aunado a lo anterior el estudio de Franciosi y cols. propone al dióxido de carbono y a la frecuencia respiratoria como marcadores de gravedad durante una exacerbación de EPOC de cualquier etiología, y refiere se deben explorar otros marcadores en el futuro a través de estudios longitudinales y modelos matemáticos que permitan validar el uso de los mismos.^{27,28}

Es importante señalar que los criterios de ingreso hospitalario en una exacerbación no se relacionan con la etiología que originó la misma, y sí se relacionan con la gravedad y progresión de la insuficiencia respiratoria, la falta de respuesta al tratamiento, la presencia de comorbilidades y la ausencia de cuidados adecuados extrahospituarios (*Cuadro 4*).

EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO

En pacientes hospitalizados por EAEPOC la tasa de mortalidad es del 6 al 12%. Los pacientes que su gravedad requieren ingresar a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), tienen una tasa de mortalidad del 24%. La tasa de recaída en el Servicio de Urgencias es del 22 al 32%. Y se ha establecido una tasa de falla al tratamiento en pacientes ambulatorios que va del 13% al 33%. La

Cuadro 4. Criterios de ingreso hospitalario durante exacerbación de EPOC.

EPOC muy grave (VEF1 < 30 ó 30-50% con signos de IRA)
Comorbilidades asociadas graves
Uso de músculos accesorios de la respiración
Frecuencia respiratoria > 30 respiraciones por minuto
<i>Cor pulmonale</i> descompensado
Cianosis
Signos clínicos de encefalopatía hipercápnica
Imposibilidad de controlar la enfermedad en el hogar
Descartar otras enfermedades/diagnóstico diferencial
Mala evolución en una visita médica de la exacerbación

Cuadro 3. Biomarcadores séricos que se elevan durante una exacerbación aguda de EPOC.

Biomarcador	Valor de P en EAEPOC	Referencia
Amiloide sérico A	P < 0.01	Bozinovski (Am J Respir Crit Care Med 2008)
Proteína C reactiva	P < 0.003	Stolz (Chest 2007)
Carboxihemoglobina	P < 0.0001	Yasuda (Am J Respir Crit Care Med 2005)
IL-6	P < 0.0001	Pinto Plata (Chest 2007)
IL-8	P < 0.002	Pinto Plata (Chest 2007)
LTB-4	P < 0.003	Pinto Plata (Chest 2007)
Procalcitonina	P < 0.0001	Stolz (Chest 2007)
Fibrinógeno	P < 0.001	Karin (Chest 2008)

mala evolución se adjudica entre otros factores a la presencia de comorbilidades, gravedad de las exacerbaciones y terapéutica inadecuada.

Podemos mencionar que el índice de BODE (Body-Mass Index, Airflow Obstruction, Dyspnea and Exercise Capacity Index) ha demostrado que es un mejor índice que VEF₁ como pronóstico de mortalidad en EPOC estable. También es un reflejo del impacto que las exacerbaciones tienen en la función respiratoria de los pacientes y monitor de la progresión de la enfermedad. Un estudio demostró que en los pacientes con EAEPOC, existe un incremento en la puntuación del índice de BODE que persiste hasta 2 años después de la crisis, comparado con el índice de BODE previo a la misma, lo que traduce el impacto funcional que tienen las exacerbaciones en los pacientes. Por otro lado, aún faltan más estudios para saber si el índice de BODE se puede utilizar como predictor de exacerbaciones. Los pacientes con una tasa elevada de exacerbaciones (1.97 por año) tienen una calidad de vida basal menor ($P = 0.002$), y una reducción acelerada de la misma ($P < 0.0001$) en comparación con aquellos pacientes que exhiben tasas menores de exacerbaciones (0.38 por año).²⁹⁻³¹

Stolz y cols. demostraron que la elevación sérica de copeptina (precursor de vasopresina) en pacientes con EAEPOC es un factor de mal pronóstico, falla al tratamiento a los 14 días y 6 meses ($P < .0001$), y hospitalización prolongada ($P < .002$).

TRATAMIENTO

Broncodilatadores

Se consideran la piedra angular del tratamiento de las EAEPOC. Los agonistas β_2 actúan incrementando las concentraciones de AMPc, mientras que los anticolinérgicos son antagonistas no selectivos de receptores muscarínicos. No se han demostrado diferencias entre las clases de agonistas β_2 de acción corta en términos de broncodilatación. Suelen incrementar el VEF₁ 150-250 mL a los 90 minutos. Al ser inhalados actúan a los 5 minutos con un pico máximo a los 30 minutos. Su efecto comienza a disminuir a las 2-3 h y puede tener una duración máxima de 4-6 h. Los efectos adversos más comunes son: temblor, taquicardia, hipokalemia y aumento del consumo de oxígeno. A los 30-90 minutos pueden provocar hipoxemia y aumento del gradiente alvéolo-arterial de oxígeno. Bromuro de ipratropio comienza a actuar a los 10-15 minutos con un pico a los 30-60 minutos. Los efectos adversos son sequedad de boca, sabor metálico y síntomas prostáticos.

Se ha demostrado que los broncodilatadores de acción corta (salbutamol) solos o en combinación con anti-

colinérgicos (bromuro de ipratropio) mejoran la sintomatología obstructiva (sibilancias) durante las EAEPOC, así como los parámetros fisiológicos (reducen la resistencia en la vía aérea, el atrapamiento aéreo, hiperinsuflación dinámica y el trabajo respiratorio) de los pacientes, mejoran la función del aparato mucociliar y pueden prevenir y revertir la insuficiencia respiratoria y/o ventilatoria aguda.

Los pacientes que presenten debilidad y fatiga muscular (Exacerbaciones graves) deben utilizar los broncodilatadores a través de micronebulizadores y sólo hasta que recuperen la fuerza para realizar maniobras de inspiración máxima usar los IDM (inhaladores de dosis medidas). Cabe mencionar que en pacientes con AMVI (asistencia mecánica ventilatoria invasiva) se recomienda utilizar agonistas β_2 y anticolinérgicos a través de IDM.

Los broncodilatadores β_2 de acción larga tienen la propiedad de prevenir exacerbaciones en pacientes con EPOC GOLD II-IV y el mecanismo no está bien definido pero se cree que puede ser secundario a promover la deflación pulmonar, reducir la hiperinsuflación dinámica y al igual que tiotropio reducen la inflamación de las vías aéreas. Sin embargo se requieren más estudios para evaluar su recomendación durante las EAEPOC.³²

Metilxantinas

A pesar de que aún se continúa la utilización de aminofilina y/o teofilina en la República Mexicana, el riesgo-beneficio es alto debido a que la mayoría de los centros de atención de pacientes con EAEPOC no tienen recursos para determinar niveles terapéuticos de las xantinas (8-12 $\mu\text{g/mL}$), por lo que su utilización a ciegas aporta un riesgo extra a la función cardiovascular y neurológica de los pacientes. Por lo tanto se debe considerar su uso como fármacos de segunda línea en el contexto de exacerbaciones graves.

Corticosteroides

El rol de los esteroides sistémicos en EAEPOC tiene más de 20 años de historia, desde el estudio original en donde se observó mejoría en el VEF₁ pre y postbroncodilatador de pacientes hospitalizados con exacerbaciones, tratados con metilprednisolona (0.5 mg/kg cada 6 h por 3 días) comparado con placebo.

Su utilización en pacientes con exacerbaciones ambulatorias disminuye la disnea, acelera la recuperación de la función pulmonar, reduce el número de ingresos al hospital, y previene recaídas. El 60-80% de los pacientes con EAEPOC se recuperan en un lapso de 15 días, tiempo en que la mayoría de los pacientes suele requerir esteroides sistémicos, sin embargo si la exacerbación es grave se puede prolongar el tratamiento. En un estudio

se observó que prednisona administrada a razón de 40 mg/d durante 10 días redujo la tasa de recaídas a 30 días en un 37% y la de hospitalización en un 47%.

Dosis elevadas de prednisona (50-75 mg/d) reducen la PCR (proteína C reactiva) en el 80% de los pacientes, iniciando su efecto a partir de las primeras 24 h y prolongándolo hasta 7 días.

A pesar de los numerosos efectos adversos que puede generar el uso temporal de esteroides (insomnio, aumento del apetito, incremento ponderal, depresión y ansiedad) se reporta que por periodos cortos la hiperglucemia es el de mayor importancia.

En pacientes hospitalizados, el uso de esteroides sistémicos comparado con placebo, reduce la falla al tratamiento a los 30 y 90 días, no así a los 6 meses. Se acorta en promedio 2 días la estancia hospitalaria y existe una mejoría del VEF₁ de 100 mL. Por otro lado, también se ha observado hasta 67% de diabetes suprarrenal (uso de esteroides), ameritando tratamiento en el 15% de los pacientes, así como un índice más elevado de procesos infecciosos en el grupo de pacientes tratado durante 8 semanas.

En un estudio no se observaron diferencias entre el uso de esteroides por vía intravenosa u oral, y en otro estudio los pacientes con exacerbaciones graves y frecuentes que requieren hospitalización muestran mayor beneficio en el VEF₁ prebroncodilatador, PaO₂ y en la escala de disnea después de 10 días de tratamiento con metilprednisolona en comparación con un curso de 3 días.

Las combinaciones fijas de salmeterol/fluticasona y formoterol/budesonide reducen la presencia de exacerbaciones en un 12-25%. Sin embargo el papel de éstos, así como el uso de esteroides inhalados solos durante el tratamiento en urgencias o el egreso hospitalario requiere más estudios para evaluar su recomendación durante las EAEPOC.

Aún existen dudas sobre cuáles son los mecanismos por lo cuales los esteroides mejoran la función respiratoria durante las EAEPOC. Se sugieren como mecanismos responsables: la reducción en el edema y la inflamación de la vía aérea, así como de la inflamación sistémica. Se ha observado que el tratamiento durante 7 días reduce PCR y la proteína de unión a lipopolisacárido marcadores de inflamación. Si se extiende a 10-14 días reduce la expresión de marcadores inflamatorios neutrofílicos en esputo y quimiotactantes como IL-8, TNF- α . Por último no existen marcadores que predigan qué pacientes responderán mejor con el uso de esteroides.

El último metaanálisis del 2008 sobre tratamiento de EAEPOC confirma que la mejor evidencia apunta hacia la utilización de esteroides sistémicos en exacerbaciones moderadas y graves a razón de 0.5-1 mg/kg/d ó 30-40 mg de prednisona o equivalentes durante 7-14 días.

Existen estudios que concluyen que sólo se obtiene beneficio en las exacerbaciones graves.^{33,34}

Antibióticos

Sabemos que el 75% de la etiología de las EAEPOC son de origen infeccioso y en el 50% están involucradas las bacterias, principalmente *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis* y *C. pneumoniae*. Sin embargo el paciente con EPOC grave y AMV el microorganismo más frecuente es *P. aeruginosa*. Por lo tanto desde el estudio original de Anthonisen y cols. existe evidencia que confirma que el uso de antibióticos en las EAEPOC que presenten 2 ó 3 de los 3 síntomas cardinales (incremento en la disnea, aumento del volumen del esputo y purulencia del mismo) o apoyo mecánico ventilatorio, reduce la mortalidad en el 77%, la estancia hospitalaria, la sintomatología, las complicaciones, así como los días de ventilación mecánica en los casos graves y la falla al tratamiento en 53%.³⁵

El antibiótico debe ser prescrito en la medida de lo posible, posterior a la toma de muestra para cultivos de expectoración y en exacerbaciones graves que requieran hospitalización posterior a policultivar (esputo o aspiración bronquial, hemocultivos, urocultivo) y estará guiado de acuerdo a las tasas de resistencia bacteriana locales. Se recomienda una duración de 3-10 días, sin embargo se puede extender el tratamiento en casos graves como aquéllos asociados a uso de ventilación asistida y/o evidencia de *Pseudomonas aeruginosa*.

Stolz y cols. han demostrado que el uso de la procalcitonina puede evitar el uso indiscriminado de antibióticos durante una EAEPOC (40% vs 72% P < .0001).

El riesgo de desarrollar neumonía asociada a ventilador es de hasta 30%, y la mortalidad asociada > 50%. Un metaanálisis de 36 estudios y 6,922 pacientes demostró una reducción del 22% en la mortalidad con la administración de antibióticos profilácticos en pacientes que recibían ventilación mecánica asistida.

Si conjuntamos las recomendaciones de la Iniciativa Global para la Prevención, el Diagnóstico y Tratamiento de las Enfermedades Pulmonares Obstructivas (GOLD) del 2007 y el Consenso del Manejo Antimicrobiano en EAEPOC de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía de Tórax (SEPAR) del 2007 podemos dividir a los pacientes en 4 grupos (*Cuadro 2*) de acuerdo a la clase funcional previa a la exacerbación, presencia de comorbilidades, etiología bacteriana, y propuesta de tratamiento.³⁶

Actualmente contamos con 4 principales familias de antibióticos, cuyo espectro cubre a los microorganismos que participan en la colonización/infección del paciente con EPOC y son: Penicilinas (antibetalactamasas, antipseudomonas), cefalosporinas (segunda, tercera y cuarta generación), quinolonas (ciprofloxacina y fluoroquinolono-

nas antiestreptocócicas y antipseudomonas) y macrólidos/cetólidos.

Entre las penicilinas asociadas a antibetalactamasas la amoxicilina/ácido clavulánico a dosis de 875 mg/125 mg cada 8 h o 2,000/125 mg cada 12 h genera una concentración sérica que permanece por encima del valor de la CMI (concentración mínima inhibitoria) frente al 90% de las cepas de *H. influenzae* y *S. pneumoniae* durante más del 50% del intervalo entre dosis en España. Sin embargo no sabemos si sea reproducible en México. Por lo tanto sólo recomendamos su utilización como primera opción en pacientes ambulatorios sin comorbilidad.

Las cefalosporinas orales disponibles en México, activas contra *S. pneumoniae* y *H. influenzae* en forma simultánea son cefuroxima (segunda generación) cefpodoxima y el cefditoren (tercera generación). De ellas se ha reportado a cefditoren como la más activa *in vitro* con valores de CMI similares a los de ceftriaxona y cefotaxima. La cefixima y el ceftibuteno son activas contra *H. influenzae*, no así en contra de *S. pneumoniae* (incluso cepas sensibles a penicilina).

Las fluoroquinolonas como levofloxacino y moxifloxacino son activas contra el 100% de las cepas de *H. influenzae* y *S. pneumoniae*, lo que las hace las opciones orales más eficaces en el tratamiento de las EAEPOC graves o muy graves. Moxifloxacino es 4-8 veces más activo frente a *S. pneumoniae*. El estudio MOSAIC demostró un intervalo libre de enfermedad (ILE) de 132 días después del uso de moxifloxacino en comparación con la terapéutica habitual (amoxicilina, claritromicina, cefuroxima) que tuvo un ILE de 118 días ($P = 0.03$).

Por último, como opciones orales se debe considerar a los macrólidos (claritromicina, azitromicina). Se sabe que en España hasta el 30% del *S. pneumoniae* es resistente a los macrólidos, sin embargo en México pudiera ser mayor, pero faltan estudios para demostrarlo. La mayoría de *H. influenzae* son resistentes a macrólidos. El beneficio de tratar pacientes con EAEPOC leve a moderada reside en parte en su efecto antiinflamatorio. Deben contemplarse como alternativas en casos de alergia a betalactámicos y fluoroquinolonas. La telitromicina, que es un cetólido y la azitromicina muestran actividad bactericida frente a casi el 100% de las cepas de *S. pneumoniae*, pero debido a casos de hepatotoxicidad la azitromicina se ha retirado como primera opción terapéutica.

Debido a que países como España reportan una tasa actual de resistencia de *P. aeruginosa* a ciprofloxacino y levofloxacino superior al 30%, se aconseja antes de iniciar el tratamiento solicitar el cultivo de una muestra respiratoria.

En casos graves se requiere iniciar el tratamiento por vía parenteral con betalactámicos con actividad frente a *P. aeruginosa* (cefepime, ceftazidima, piperacilina-ta-

zobactam, meropenem o imipenem) solo o asociado con un aminoglucósido (tobramicina o amikacina) durante los primeros 3 a 5 días (terapia desescalada). El levofloxacino o ciprofloxacino puede suplir a los aminoglucósidos en caso de contraindicaciones para el uso del mismo (Ej: IRC).

Por último según un metaanálisis realizado en 2008, se reporta que el beneficio terapéutico con una pauta de antibióticos de 5 días es igual al curso largo habitual (7-10 días) en pacientes con EPOC y exacerbaciones leves a moderadas.³⁷

Oxígeno

Debido a que la hipoxemia es la causa tratable más frecuente de muerte en pacientes con EAEPOC, el uso de oxígeno suplementario es la piedra angular junto con los broncodilatadores en el manejo de las exacerbaciones. Además de disminuir la vasoconstricción pulmonar, mejora la contractilidad del ventrículo derecho y aminora la isquemia miocárdica. Como resultado aumenta el gasto cardíaco y la entrega de oxígeno al sistema nervioso central y otros órganos. Por otro lado, el dogma de que la terapia con oxígeno puede hacer que la hipoxemia reemplace a la hipercapnia como el único estímulo respiratorio ha cambiado, y se propone que alteraciones en la ventilación perfusión, así como el efecto Haldane son la causa de la retención de dióxido de carbono. Se recomienda comenzar con FiO_2 al 24 ó 28%, con incrementos graduales hasta obtener una SO_2 de 90% a 92% o una PaO_2 de 60 mmHg.³⁸

Ventilación mecánica

Se han realizado 14 estudios desde 1993, que comparan el uso de VMNI (ventilación mecánica no invasiva) con la terapia estándar en el manejo de las EAEPOC. La mayoría de los estudios utilizaron BPAP (presión positiva en la vía aérea binivel) con una duración promedio de 8.5 h/d (rango de 6 a 14 h/d) con una media de duración de 4.3 días. Se utilizó VMNI como medida de tratamiento, destete y extubación. Todos los estudios aleatorizados controlados demostraron que la VMNI redujo la necesidad de intubación endotraqueal en 65%, el riesgo de mortalidad hospitalaria en un 55%, y acortó el tiempo de estancia intrahospitalaria 1.94 días (*Cuadros 5 y 6*).

Se ha observado una reducción en la mortalidad a 1 año en pacientes con insuficiencia respiratoria y/o ventilatoria aguda por EAEPOC tratados con VMNI en comparación con aquellos manejados con la terapia farmacológica habitual y VMI (ventilación mecánica invasiva) (*Cuadro 7*). Las indicaciones para iniciar la asistencia ventilatoria son:

Cuadro 5. Indicaciones de VMNI.

Disnea grave con uso de músculos accesorios y movimiento abdominal paradójico
 Acidosis Ph < 7.35 y/o PaCO₂ > 45 mmHg
 Frecuencia respiratoria > 25 x min.

Cuadro 6. Contraindicaciones de VMNI (1 ó más criterios)

Paro respiratorio
 Inestabilidad hemodinámica, disritmias, hipotensión, infarto de miocardio
 Alteración del estado mental, no cooperativo
 Riesgo alto de broncoaspiración
 Secreciones copiosas o viscosas
 Cirugía reciente facial o gastrointestinal
 Trauma craneofacial
 Anormalidades nasofaríngeas fijas
 Quemaduras
 Obesidad extrema

Cuadro 7. Indicaciones de VMI.

Falla o incapacidad de tolerar VMNI
 Disnea grave y uso de músculos accesorios con movimiento abdominal paradójico
 Frecuencia respiratoria > 35 x min.
 Hipoxemia que pone en riesgo la vida
 Acidosis grave PH < 7.25 y/o hipercapnia > 60 mmHg
 Paro respiratorio
 Somnolencia y alteración del estado mental
 Complicaciones cardiovasculares (hipotensión, choque)
 Otras: sepsis, TEP, neumonía, barotrauma, derrame pleural masivo

1. Disnea moderada a grave con uso de músculos accesorios de la respiración y paradójica abdominal.
2. Acidosis (PH < 7.36) e hipercapnia (> 45 mmHg)
3. Frecuencia respiratoria > 24 x min.

Comparado con la VMI, la VMNI tiene menos riesgo de favorecer la neumonía asociada a ventilador, reduce el tiempo hospitalario y por lo tanto los costos económicos salud.

Por lo anterior se recomienda el uso de VMNI en EAPEOC graves que se acompañen de insuficiencia ventilatoria aguda con acidosis y PH < 7.35.

Es necesario hacer énfasis en el personal de salud que atiende a los pacientes con EAPEOC e IRA (insuficiencia respiratoria aguda) sobre la recuperación potencial de estos pacientes, y abandonar el pensamiento sobre el pobre pronóstico de los mismos (Cuadro 8).

Cuadro 8. Criterios de ingreso a UCI.

Disnea grave refractaria al manejo
 Depresión del estado de alerta
 Hipoxemia < 40 mmHg y/o hipercapnia > 60 mmHg y/o PH < 7.20 a pesar de oxígeno y VMNI
 Necesidad de VMI
 Inestabilidad hemodinámica y necesidad de aminas vasoactivas

Cuadro 9. Criterios de egreso hospitalario.

β2 Agonistas inhalados requeridos cada 4 h o más
 En pacientes ambulatorios, capacidad de deambular
 Capacidad de comer y dormir sin disnea
 Estabilidad clínica por 12-24 h
 Estabilidad gasométrica por 12-24 h
 Entendimiento del uso apropiado de los medicamentos (o su cuidador)
 Ambiente domiciliario adecuado para recibir tratamiento indicado

La meta inmediata es reducir la sobrecarga de los músculos respiratorios mientras resolvemos el proceso infeccioso u otro que haya originado la crisis. Es necesario tener un plan de progresión y destete del ventilador desde el momento mismo en que se lleva a cabo la intubación endotraqueal, y así podemos reducir el tiempo de asistencia ventilatoria invasiva y las complicaciones inherentes como neumonía nosocomial, lesión pulmonar inducida por el ventilador, (barotrauma, volutrauma, atelectrauma y biotrauma) (Cuadro 9).³⁹⁻⁴¹

Terapia adyuvante

Dentro del abordaje inicial en el Servicio de Urgencias deben procurarse los siguientes aspectos:

1. Asegurar un balance hidroelectrolítico adecuado
2. Diferir la alimentación hasta definir si el paciente requiere VMNI o VMI.
3. Prevenir la enfermedad tromboembólica venosa y tromboembolia pulmonar con aplicación de heparinas de bajo peso molecular o convencional en todo paciente que no tenga contraindicaciones para el uso de las mismas (diátesis hemorrágica, trombocitopenia, EVC hemorrágico o hemorragia del tracto gastrointestinal recientes).
4. Fisioterapia pulmonar: facilita la movilización de secreciones bronquiales en pacientes con atelectasias lobares, o con volumen de esputo > 25 mL/d.
5. Rehabilitación respiratoria: sólo está indicada en el periodo de convalecencia durante un curso de 8 se-

manas, lo cual ha demostrado lograr una mejoría en la calidad de vida y tolerancia al ejercicio, así como disminuir el riesgo de recaídas, hospitalizaciones y mortalidad por EAEPOC.

6. Estimuladores de la respiración y mucolíticos: No existe evidencia suficiente que continúe apoyando el uso de los mismos.⁴²

INTERVALO LIBRE DE INFECCIÓN

El intervalo libre de infecciones (ILI), se define como el tiempo en días desde la última dosis de antibiótico hasta la presentación de una nueva EABEPOC (exacerbación aguda bacteriana de EPOC). El intervalo libre de enfermedad (ILE) difiere en que este último puede ser ocasionado por otras causas no infecciosas. Los agentes que prolongan el ILI evitan admisiones hospitalarias, disminuyen los costos y la declinación de la función respiratoria, mejoran el estado de salud general de los pacientes y evitan los efectos adversos de la adición de antibióticos disminuyendo la tasa de resistencia local. Existe la hipótesis de que los pacientes con EPOC tienen colonización persistente por bacterias patógenas, aun después de recibir ciclos de antibioticoterapia, lo que puede ser causa de exacerbaciones intermitentes, sin excluir la participación de nuevos agentes. Por otro lado, estudios clínicos han demostrado que algunos antibióticos prolongan el ILE, aun cuando la etiología bacteriana de la exacerbación no se haya confirmado.⁴³

No sabemos todavía si el ILI, y el ILE se acortan posterior a infecciones del tracto respiratorio inferior por bacterias como pseudomonas, bacilos gram negativos y/o enterobacterias.

Por último la *figura 1* esquematiza el abordaje diagnóstico y la toma de decisión en el tratamiento de los pacientes con EAEPOC.

PREVENCIÓN

Las medidas terapéuticas que han logrado impactar en la prevención y disminución de la frecuencia de exacerbaciones en EPOC son:

De eficacia bien demostrada:

- a) Abandono del tabaquismo activo
- b) Uso de esteroides inhalados en combinación con beta 2 agonistas de larga acción y bromuro de tiotropio en pacientes con $VEF_1 < 50\%$ ó 3 o más exacerbaciones infecciosas en 1 año.
- c) Vacuna anual contra virus de la influenza
- d) Vacuna cada cinco años contra *S. pneumoniae*
- e) Uso adecuado de oxígeno suplementario cuando esté indicado
- f) Rehabilitación respiratoria
- g) Uso adecuado de VMNI domiciliaria en casos de insuficiencia ventilatoria crónica y/o trastornos del dormir asociados
- h) Antibioticoterapia, esteroides sistémicos y VMNI cuando se requiere en agudizaciones de EPOC

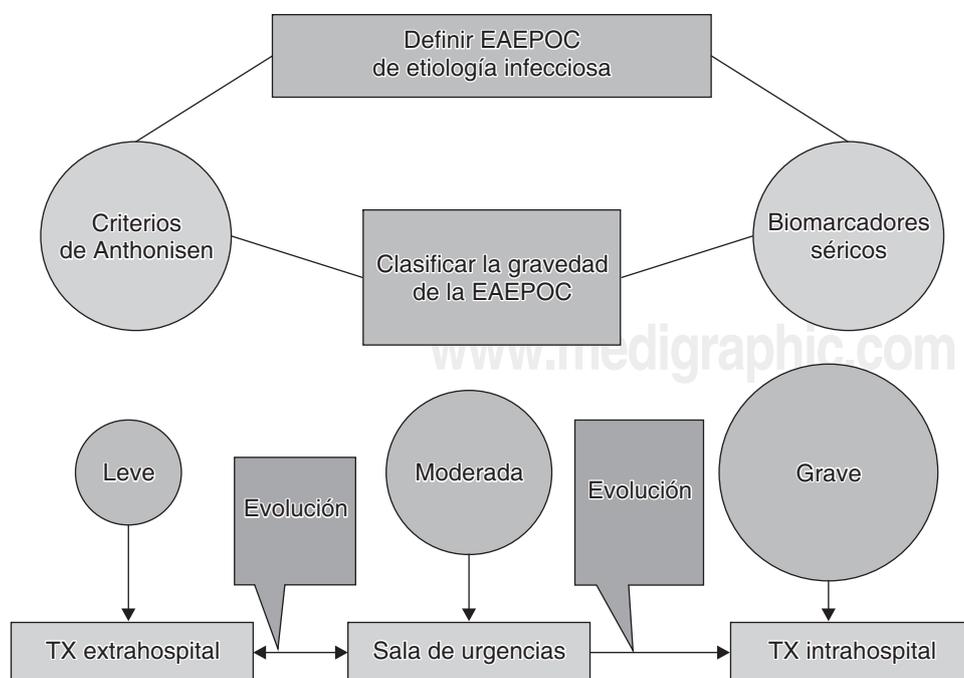


Figura 1. Algoritmo diagnóstico y de toma de decisiones en EAEPOC.

De eficacia no bien demostrada:

- a) Vacunación contra *H. influenzae*
- b) Antioxidantes
- c) Inmunoestimulantes (extractos liofilizados bacterianos, AM3/inmunoferón)
- d) Mucolíticos
- e) Inhibidores de fosfodiesterasa (cilomilast, roflumilast)

REFERENCIAS

1. <http://www.who.int/respiratory/copd/burden/en/index.html>
2. Platino Project, 2002. Multi-Center Survey of COPD in Five Major Latin-American Cities; The «PLATINO» Survey; Proposal by Ana Menezes (on behalf of ALAT with support by Boehringer-Ingelheim).
3. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (update 2007).
4. Pauwels R. COPD exacerbations: The important of a Standard definition, *Respiratory Medicine* 2003; 1-9.
5. 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.
6. Seemungal TA, 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.
7. Alberto Papi, Fabrizio Luppi, Francesca Franco, and Leonardo M. Fabbri. Pathophysiology of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 245-251.
8. Sanjay Seth. New Developments in the pathogenesis of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Infect Dis* 2004; 17: 113-119.
9. Bhowmik A, Seemungal TA, Sapsford RJ, Wedzicha JA. Relation of sputum inflammatory markers to symptoms and lung function changes in COPD exacerbations. *Thorax* 2000; 55: 114-120.
10. Sanjay Sethi, Douglas B. Impact of acute exacerbations on the natural history of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Pulm Med* 2005;12: S16-S18.
11. Pinto-Plata VM. Systemic citokines: Clinical and physiological changes in patients hospitalized for exacerbation of COPD. *Chest* 2007; 131: 37-43.
12. Agusti AGN, Noguera A, Sauleda J, et al. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 21: 347-360.
13. Bacterial infection and risk factors in outpatients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a 2-year prospective study. Alamoudi OS. *Respirology* 2007; 12(2): 283-7.
14. Nader Eldika, Sanjay Sethi. Role of nontypeable *Haemophilus influenzae* in exacerbations and progression of chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pul Med* 2006 12: 118-124.
15. White AJ, Gompertz S, Stockley RA 6. The aetiology of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2003; 58: 73-80.
16. Lieberman D, Lieberman D. Pseudomonal infections in patients with COPD: epidemiology and management. *Am J Respir Med* 2003; 2(6): 459-68.
17. Rosell A, et al. Microbiologic determinants of exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 2005; 165: 891-897.
18. Wilson R. Bacteria, antibiotics and COPD. *Eur Respir J* 2001; 17: 995-1007.
19. Papi A, et al. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1114-1121.
20. Alamoudi OS. Bacterial infection and risk factors in outpatients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a 2-year prospective study. *Respirology* 2007; 12(2): 283-7.
21. Consenso Mexicano de EPOC, Neumología y Cirugía de Tórax. 2007; 66(S2): S71-S76.
22. Hurst JR. Use of plasma biomarkers at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 867-874.
23. Groenewegen KH. Increased systemic inflammation is a risk factor for COPD exacerbations. *Chest* 2008; 133: 350-357.
24. Hiroyasu Y. Increased arterial carboxyhemoglobin concentrations in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 1246-1251.
25. Franciosi LG. Markers of exacerbation severity in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Research* 2006; 7: 74.
26. Cote CG. Impact of COPD exacerbations on patient-centered outcomes. *Chest* 2007; 131: 696-704.
27. Dennis EN. Risk indexes for exacerbations and hospitalizations due to COPD. *Chest* 2007; 131: 20-28.
28. Sanjay S. Impact of acute exacerbations on the natural history of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Pulm Med* 2005; 12: S16-S18.
29. Manejo de un paciente con EPOC inestable. Exacerbación leve, moderada y grave. *Neumología y Cirugía de Tórax* 2007; 66(S2): S54-S70.
30. Rodríguez-Roisin R. COPD exacerbations · 5: Management. *Thorax* 2006; 61: 535-544.
31. Bradley SQ. Contemporary management of acute exacerbation of COPD: A systematic review and metaanalysis. *Chest* 2008; 133: 756-766.
32. Miravittles M. Tratamiento antimicrobiano de la agudización de la EPOC: Documento de Consenso 2007. *Arch Bronconeumol* 2008; 44(2): 100-8.
33. Ruiz MJ. Tratamiento de la infección en la exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Revisión de las guías internacionales y nacionales. *Arch Bronconeumol* 2004; 40(Supl 3): 26-9.
34. Celli BR, Barnes PJ. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2007; 29: 1224-1238.
35. Hurst JR, Wedzicha JA. Chronic obstructive pulmonary disease: the clinical management of an acute exacerbation. *Postgrad Med J* 2004; 80: 497-505.

36. Gordon C, et al, Ventilatory support. *BMJ* 2006; 333: 138-140.
37. Hess DR. Heliox and noninvasive positive-pressure ventilation: A role for heliox in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease? *Respiratory Care* 2006; 51(6).
38. Younsuck K. Ventilatory management in patients with chronic airflow obstruction. *Crit Care Clin* 2007; 23: 169-181.
39. Palm KH. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Emerg Med Clin N Am* 2003; 21: 331-352.
40. Sanford C. Clinical significance of the infection-free interval in the management of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 2005; 127: 2231-2236.

www.medigraphic.com