

Exacerbación en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, su influencia en la progresión de esta entidad

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), representa un padecimiento heterogéneo caracterizado por la pérdida progresiva de la función pulmonar y limitación física, generalmente asociada a factores de riesgo principalmente la inhalación de humo de tabaco. Esta enfermedad cursa con agravamientos frecuentes (exacerbaciones agudas), que se caracterizan por un incremento periódico de los síntomas, con un impacto no sólo en la calidad de vida del paciente, sino en los costos derivados de su atención. Éstas se deben frecuentemente a infecciones del tracto respiratorio bajo y representan una mayor caída en el volumen espirado forzado en el primer segundo (VEF_1) y se desconoce si puede haber recuperación del mismo, a los valores pre-exacerbación, una vez resuelto el problema. Hasta el momento no existe una definición universalmente aceptada de qué es una exacerbación aguda de la EPOC, aunque los clínicos comúnmente las diagnostican.

Una definición basada en los síntomas, se ha considerado como un empeoramiento de la disnea, de la tos, cambios en la expectoración, sibilancias y sensación de tórax apretado, y este deterioro es lo que hace al paciente buscar ayuda médica. Sin embargo, una definición basada en datos subjetivos, conlleva el riesgo de una inadecuada interpretación del problema, ya que dependerá de lo que cada individuo considere como deterioro de sus síntomas, ocasionando gran variabilidad en su evaluación.

En un estudio publicado por Seemungal et al en mayo del 2000, en donde se siguieron a 101 pacientes con EPOC moderado o grave, con discreta hipoxemia, se detectó que 91 casos tuvieron una o más exacerbaciones durante el periodo de estudio, que representaron 504 exacerbaciones, de las cuales 430 (85.3%) fueron identificadas por el médico, a través de datos clínicos, pero sólo 250 (49.6%) de estos eventos fueron reportados en forma directa por el paciente al médico. Cuando se compararon los pacientes que reportaron su exacerbación con los que no lo hicieron, se observó que no hubo diferencias significativas en cuanto a la escala clínica de síntomas o pruebas funcionales (PEF, VEF_1 , o CVF) ($p > 0.11$).¹ En la función pulmonar se logró una recuperación a los valores pre-existentes antes de la exacerbación en el 75% de los pacientes, en un 7%

de estos casos la función pulmonar no mostró cambio alguno a tres meses de la agudización y el resto no recuperaron sus valores previos a la exacerbación, en estos pacientes es muy probable que se observe una caída más dramática en sus pruebas de función pulmonar y se tengan exacerbaciones más graves. La razón de esta recuperación incompleta del subgrupo de sujetos con EPOC aún no es clara, pero puede estar relacionada a un tratamiento inadecuado o bien a persistencia del agente causal de la misma.

Las exacerbaciones en la EPOC son una causa importante de morbilidad y mortalidad mundial y algunos sujetos son especialmente susceptibles a eventos frecuentes, por ende, las exacerbaciones siempre estarán asociadas a un considerable deterioro sintomático y con una pérdida acelerada en la función pulmonar, lo cual tendrá un efecto directo sobre la progresión de la misma.

Las causas más comunes de las exacerbaciones en el EPOC son de índole infeccioso,² como los virus respiratorios, especialmente rinovirus, principal responsable del resfriado común que se han detectado hasta en un 23% de las exacerbaciones en la EPOC, ha mostrado incrementar la producción de citoquinas en la línea celular epitelial, por lo que las infecciones virales repetitivas guían a una sobre-regulación en la expresión de citoquinas a nivel de la vía aérea. Las exacerbaciones de la EPOC también se han asociado a varias especies de bacterias como, *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis* (Cuadro 1) y los cultivos de las células del epitelio bronquial muestran un incremento en la producción de interleucina 6 (IL-6), en respuesta a endotoxinas de *Haemophilus influenzae*.³ La asociación entre un incremento de los síntomas como disnea y la presencia de un resfriado común en la exacerbación con una prolongada recuperación, sugieren que las infecciones virales pueden conducir a exacerbaciones más prolongadas. Concentraciones mayores de citoquinas como IL-6 se hallan en mayor cantidad en el esputo durante una exacerbación por un proceso infeccioso como el resfriado común, lo que

Cuadro 1. Causas infecciosas de la exacerbación por enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Virus

Rinovirus
 Coronavirus
 Influenza
 Parainfluenza
 Adenovirus
 Virus sincitial respiratorio

Bacterias

Haemophilus influenzae
Streptococcus pneumoniae
Moraxella catarrhalis
Pseudomonas aeruginosa

Microorganismos atípicos

Chlamydia pneumoniae
Mycoplasma pneumoniae

sugiere que la infección viral incrementa la inflamación a nivel de la vía aérea,⁴ pero las cuentas celulares en el esputo, neutrófilos y macrófagos, no se encuentran aumentadas en los pacientes con exacerbaciones frecuentes, lo cual sugiere que el incremento en la expresión de IL-6 e interleucina-8 (IL-8) puede estar asociado a un incremento en las citoquinas por el epitelio bronquial. Sin embargo, no está claro el papel exacto de la interacción entre la vía aérea y bacterias como estímulo inflamatorio en la EPOC.⁵

La EPOC se caracteriza por una caída progresiva en el VEF₁ causada por la inflamación crónica de la vía aérea, se sugiere que las frecuentes exacerbaciones pueden incrementar a ésta y así contribuir a la caída de la función pulmonar, ya que la EPOC está asociada con la presencia de mediadores inflamatorios que se hallan en el esputo inducido o en el líquido del lavado bronquiolo alveolar (LBA). En las exacerbaciones agudas, los niveles de estos mediadores se encuentran más altos que en los estados estables, sugiriendo que un proceso infeccioso amplifica aún más la inflamación de la vía aérea, que la producida por el mismo tabaco. Detectándose así

un número de mediadores proinflamatorios durante la exacerbación que puede tener un papel central en la sobre-regulación de la respuesta inflamatoria, con presencia de múltiples citocinas y quimiocinas como son el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), IL-6, IL-8, leucotrieno B₄ (LTB₄) y endotelina 1 (ET-1).^{6,7}

REFERENCIAS

1. Seemungal TA, 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: 1608-1613.
2. Hurst JR, Wedzicha JA. The biology of a chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Clin Chest Med* 2007; 28(3): 525-36.
3. Stockley RA. Role of bacteria in the pathogenesis and progression of acute and chronic lung infection. *Thorax* 1998; 53: 58-62.
4. Bhowmik A, Seemungal TAR, Sapsford RJ, Wedzicha JA. Relation of sputum inflammatory markers to symptoms and physiological changes at COPD exacerbations. *Thorax* 2000; 55: 114-120.
5. Wilson R. Bacterial infection and chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1999; 13: 233-235.
6. Papi A, Johnston SL. Rhinovirus infection induces expression of its own receptor intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) via increased NF- κ B-mediated transcription. *J Biol Chem* 1999; 274: 9707-9720.
7. Caramori G, Romagnoli M, Casolari P, Bellettato C, Cassoni G, Boschetto P, Chung FK, Barnes PJ, Adcock IM, Ciaccia A, et al. Nuclear localization of p65 in sputum macrophages but not in sputum neutrophils during COPD exacerbations. *Thorax* 2003; 58: 348-351.

Mayra Edith Mejía Ávila
 Co-Editor Revista SMNyCT

Guillermo Carrillo Rodríguez
 Neumólogo Jefe de Servicio Clínica Intersticiales.
 INER