

El papel de las exacerbaciones en la historia natural de la EPOC

Juan José Soler Cataluña

Unidad de Neumología. Servicio de Medicina Interna. Hospital General de Requena. Requena. Valencia. España.

En el transcurso de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) a menudo se producen empeoramientos clínicos, a los que comúnmente denominamos “exacerbaciones”. Estas descompensaciones inicialmente se consideraban epifenómenos en la historia natural de la EPOC. Sin embargo, evidencias recientes indican que, por el contrario, producen un efecto nocivo sobre la progresión de la enfermedad. Esta contradicción histórica probablemente sea el resultado de un cambio en el concepto de EPOC, que va más allá de la clásica limitación crónica al flujo aéreo para situarse en la idea de una enfermedad compleja y multidimensional, donde la inflamación tiene un destacado protagonismo etiopatogénico.

A mediados del siglo XX se sabía que el consumo de tabaco estaba asociado a la presencia de hipersecreción mucosa bronquial y que los fumadores que desarrollaban bronquitis crónica tenían alteradas sus defensas, lo que producía colonización e infección de la vía aérea inferior. La llamada “hipótesis británica”, postulada bajo este paraguas de conocimiento, señalaba que la hipersecreción bronquial crónica y la presencia de infecciones respiratorias recurrentes podrían explicar por qué sólo algunos fumadores acaban desarrollando EPOC¹. El estudio de Fletcher et al², desarrollado con la intención de comprobar esta hipótesis, mostró que los síntomas de hipersecreción crónica en ausencia de limitación al flujo aéreo –ahora clasificados como EPOC en estadio 0 en la clasificación de gravedad de la Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)³– era una situación benigna que no progresaba a EPOC, y lo mismo sucedía con las infecciones respiratorias recurrentes, de tal forma que prácticamente desde entonces las infecciones, y por ende las exacerbaciones, se han contemplado como períodos transitorios de inestabilidad clínica sin incidencia sobre la progresión de la enfermedad. El estudio de Fletcher et al² no sólo rechazó la hipótesis británica, sino que además permitió definir

un modelo de historia natural de la EPOC, vigente durante décadas. Según el diagrama propuesto por estos autores, la EPOC se caracteriza por una pérdida acelerada de función pulmonar. A medida que disminuye el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁), aparecen los síntomas característicos de la enfermedad, se deteriora la calidad de vida relacionada con la salud, se desarrolla insuficiencia respiratoria y finalmente se produce, de forma prematura, la muerte. Tres décadas después de aquel estudio, hoy sabemos que la EPOC es bastante más compleja. En la actualidad, se entiende como una enfermedad inflamatoria crónica, en la que participan diversos componentes, no sólo de la esfera pulmonar, sino también sistémicos⁴. Las manifestaciones sistémicas, entre las que destacan las alteraciones cardiovasculares y nutricionales, son capaces de afectar al pronóstico con independencia del FEV₁^{5,6}, lo que sin duda plantea nuevos desafíos conceptuales y terapéuticos. El sustrato etiopatogénico de la enfermedad está mediado por la presencia de una respuesta inflamatoria anómala, que es capaz incluso de persistir tras el abandono del tabaco⁷. A medida que progresa la enfermedad, también suele progresar la inflamación pulmonar⁸, observándose un cambio en el tipo de respuesta inmunológica. En fases iniciales predominaría la respuesta inmunitaria innata, mientras que en estadios avanzados se observaría una respuesta adaptativa⁸. Datos recientes también indican que en la EPOC hay inflamación sistémica y que ésta progresa a lo largo del tiempo^{9,10}. En este nuevo escenario conceptual, conviene volver a evaluar la influencia de la exacerbación en la historia natural de la EPOC.

Aunque se aprecia una notable heterogeneidad, la mayoría de las exacerbaciones se acompañan de un incremento de la respuesta inflamatoria en la vía aérea. Tanto en esputo como en muestras procedentes de lavado alveolar se ha detectado un aumento del número de neutrófilos durante la exacerbación^{11,12}. Del mismo modo, también se han observado incrementos de diversos marcadores inflamatorios, tales como las interleucinas 6 y 8, la endotelina 1, el leucotrieno B₄ y la elastasa neutrófila¹³⁻¹⁵. A medida que se resuelve la exacerbación, se produce una disminución de estos marcadores¹⁵. No obstante, existe cierta controversia sobre si la inflamación vuelve a su situación basal preexacerbación o per-

Correspondencia: Dr. J.J. Soler Cataluña.
Unidad de Neumología. Servicio de Medicina Interna.
Hospital General de Requena.
Paraje Casablanca, s/n. 46340 Requena. Valencia. España.
Correo electrónico: jjsoler@telefonica.net

Recibido: 4-7-2006; aceptado para su publicación: 2-8-2006

siste en mayor o menor grado. En estudios realizados sobre una cohorte de pacientes con EPOC en Londres (East London Study) se ha observado cómo los casos que tienen un historial de agudizaciones frecuentes presentan mayor carga bacteriana durante los períodos de estabilidad¹⁶, grados más elevados de inflamación en la vía aérea¹³ y un descenso acelerado del FEV₁, que se ha estimado en 8 ml/año, lo que supone cerca del 25% de la pérdida del FEV₁^{17,18}. Recientemente también se ha observado asociación entre la presencia de virus respiratorio sincitial en esputo de pacientes con EPOC estable, inflamación en la vía aérea, mayor carga bacteriana y descenso acelerado del FEV₁¹⁹. Estos resultados apuntan a un nexo de unión entre infección crónica persistente en la vía aérea, inflamación local y progresión de la enfermedad, lo que plantea cierta controversia respecto a los resultados originales de Fletcher et al². En este último estudio, se incluyó a fumadores con o sin limitación al flujo aéreo. Por el contrario, en los trabajos que vinculan infección y deterioro de la función pulmonar sólo se evaluó a pacientes con EPOC, y dichos estudios aprecian mayor efecto a medida que avanza la enfermedad o aparecen exacerbaciones repetidas. Por tanto, es probable que la influencia de las exacerbaciones pudiera ser diferente según el estadio de la enfermedad. El Copenhagen City Heart Study²⁰ confirmó que los pacientes en estadio 0 de GOLD (tos y expectoración crónica, en ausencia de limitación al flujo aéreo) no progresan hacia EPOC, al igual que sucedía en el estudio de Fletcher et al². Sin embargo, en las fases más avanzadas de la enfermedad la hipersecreción mucosa se asocia a un descenso del FEV₁²¹. En estas fases se aprecia un aumento de la frecuencia de infecciones respiratorias de las vías inferiores, y es ahí donde se ha observado un descenso acelerado del FEV₁¹⁷⁻¹⁹. Curiosamente, en los estadios 3 y 4 de GOLD se ha encontrado mayor porcentaje de linfocitos B y T en la vía aérea periférica, lo que podría representar una respuesta inmunitaria adaptativa a una persistencia antigénica, quizá de origen infeccioso⁸. Asimismo, en pacientes con EPOC que dejan de fumar se ha documentado una persistencia de la respuesta inflamatoria⁷. La infección latente produciría un incremento del número de linfocitos T activados, entre los que figurarían células T de memoria capaces de perpetuar la inflamación crónica⁸.

Durante las exacerbaciones también se ha documentado un incremento de diversos marcadores de inflamación sistémica^{22,23}. En un estudio muy reciente, Hurst et al²³ han observado cómo el grado de inflamación sistémica que se produce durante la exacerbación se relaciona con el grado de inflamación en la vía aérea y con la presencia de gérmenes potencialmente patógenos en el esputo. El perfil temporal de estos cambios inflamatorios está por definir. No obstante, si la inflamación sistémica perdura, al igual que sucede con la inflamación pulmonar, se podría establecer un interesante nexo de unión entre exacerbación y diversas manifestaciones sistémicas. En los pacientes con EPOC que presentan concentraciones elevadas de proteína C reactiva, un marcador de inflamación sistémica, aumenta de forma considerable el riesgo de un evento cardiovascular²⁴.

Curiosamente, la morbilidad cardiovascular también está aumentada en el período periexacerbación. Muy recientemente se ha demostrado que la proteína C reactiva puede ser incluso un predictor de mortalidad, independiente de las principales variables de confusión²⁵.

Diversos trabajos han detectado un incremento notable de la mortalidad tras hospitalización²⁶⁻²⁸. Connors et al²⁶ observaron que los pacientes que precisaban ingreso hospitalario por exacerbación de la EPOC presentaban una mortalidad intrahospitalaria del 11%. En aquellos que superaron la hospitalización la mortalidad al año fue del 43%. Algunas series posteriores, en pacientes menos graves, han observado cifras inferiores de mortalidad. Por ejemplo, en una serie española se observó una mortalidad al año del 22%, cifra que ascendía al 36% a los 2 años²⁷. Estos resultados indican que el principal determinante de muerte tras hospitalización es la gravedad basal de la enfermedad; es decir, a mayor gravedad de la EPOC, mayor probabilidad de hospitalización y también mayor riesgo de muerte. Sin embargo, con frecuencia observamos casos de pacientes graves que no presentan exacerbaciones ni tienen exceso de mortalidad, por lo que quizá las exacerbaciones pudieran, por sí mismas, tener un impacto pronóstico adverso. Nosotros hemos concluido recientemente un estudio con el objeto de analizar la influencia de las exacerbaciones atendidas en el hospital (visitas a urgencias y hospitalizaciones) sobre la supervivencia de los pacientes con EPOC²⁹. Los resultados más destacados muestran cómo las exacerbaciones que precisan atención hospitalaria se comportan como un factor pronóstico adverso e independiente de la gravedad basal de la enfermedad, de tal forma que, a medida que aumentan la frecuencia y gravedad de las exacerbaciones, se incrementa de forma significativa la mortalidad. De hecho, en los pacientes que presentaron una o 2 exacerbaciones/año el riesgo de muerte se dobló con respecto a aquellos que no habían experimentado ninguna exacerbación. Los pacientes que presentaron 3 o más agudizaciones al año tuvieron un riesgo de muerte 4 veces superior. La gravedad de la propia exacerbación también se asoció a mayor mortalidad, de tal forma que los casos que precisaban ingreso tenían más mortalidad que los atendidos en urgencias sin necesidad de ingreso. En nuestra opinión estos resultados, de confirmarse en el futuro, abren nuevas expectativas, ya que los tratamientos capaces de reducir la gravedad o frecuencia de exacerbaciones graves también podrían potencialmente reducir la mortalidad inherente a éstas.

La ventilación mecánica no invasiva durante la exacerbación ha demostrado reducir la mortalidad intrahospitalaria, lo que subraya la necesidad de disminuir la gravedad de la exacerbación³⁰. No obstante, los resultados a largo plazo no son concluyentes³¹. En cuanto a la prevención, afortunadamente contamos con diversos tratamientos capaces, en mayor o menor medida, de reducir el número de exacerbaciones (esteroides inhalados, broncodilatadores de acción prolongada, vacuna antigripal, rehabilitación, actividad física, antioxidantes, etc.). De todos ellos, los esteroides inhalados, quizá por su acción inflamatoria, se encuentran entre los fármacos

más estudiados. Diversas series han documentado una reducción del número de exacerbaciones cercana al 25%, lo que se asocia a una mejora significativa de la calidad de vida³². Un metaanálisis reciente sobre una base de datos de más de 5.000 pacientes, incluidos en distintos ensayos clínicos, señala que estos fármacos podrían tener un efecto beneficioso sobre la supervivencia, pese a su escasa repercusión sobre la función pulmonar³³. El empleo en un mismo dispositivo de un tratamiento combinado con un agonista β_2 inhalado de acción prolongada y un esteroide inhalado ha demostrado, mediante un sinergismo de acción, mejores resultados que la monoterapia con cualquiera de sus componentes, de tal forma que se han evidenciado mejoras no sólo sobre la función pulmonar, sino también sobre los síntomas, la calidad de vida y las exacerbaciones^{34,35}. Concretamente, este tratamiento, en cualquiera de sus presentaciones, ha demostrado reducir todas las exacerbaciones cerca de un 25%, con reducciones de hasta un 40% de las exacerbaciones que precisan tratamiento con esteroides sistémicos, lo que podría hacer suponer un efecto beneficioso sobre la supervivencia^{34,35}. Muy recientemente se han comunicado los resultados preliminares del estudio TORCH, sobre algo más de 6.200 pacientes con EPOC moderada-grave³⁶, cuyo objetivo principal fue evaluar el efecto de este tratamiento combinado sobre la mortalidad. En el grupo de pacientes que utilizaron la combinación salmeterol más fluticasona la mortalidad se redujo en un 17,5% ($p = 0,052$). Los resultados indican que, aunque posiblemente no en todos, en un gran número de pacientes con EPOC este tratamiento puede alargar la supervivencia, con lo que se convertiría en el primer tratamiento farmacológico capaz de modificar la historia natural de la enfermedad. Los mecanismos íntimos de esta mejoría todavía están por analizar. No obstante, a la vista de lo anteriormente expuesto, la reducción del número de exacerbaciones podría ser un mecanismo potencial. Otros fármacos, como el tiotropio, han demostrado igualmente reducir de forma significativa el número de exacerbaciones, por lo que quizá también se podría esperar un efecto beneficioso sobre la supervivencia³⁷. La actividad física regular se ha asociado recientemente a menor mortalidad en la EPOC, quizá por reducir de forma significativa el número de hospitalizaciones³⁸. Conviene asimismo destacar la importancia de la erradicación del germen causante de la exacerbación y de la persistencia de la inflamación. Algunos estudios señalan que si se erradica el germen disminuye la inflamación³⁹, lo que sin duda podría tener implicaciones en la progresión de la enfermedad. Por último, el empleo conjunto de todos estos recursos, mediante programas específicos de intervención, sobre todo en pacientes seleccionados, ha demostrado reducir de forma sustancial las hospitalizaciones, por lo que potencialmente podrían ser una buena estrategia a considerar^{40,41}.

En conclusión, el abandono del concepto tradicional de EPOC y la aceptación de que estamos ante una enfermedad inflamatoria compleja y multidimensional abren nuevas y optimistas expectativas. En este contexto, las exacerbaciones parecen tener un papel mucho

más relevante del que durante décadas se le ha asignado. Si se confirman los resultados obtenidos en estudios observacionales sobre la progresión de la enfermedad y la mortalidad inherente, deberíamos contemplar la exacerbación como un objetivo terapéutico prioritario.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fletcher CM. Chronic bronchitis, its prevalence, nature and pathogenesis. *Am Rev Respir Dis.* 1959;80:483-94.
2. Fletcher CM, Peto R, Tinker C, Speizer FE. The natural history of chronic bronchitis and emphysema. New York, Toronto: Oxford University Press; 1976.
3. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: NHLB/WHO Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD) workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1256-76.
4. Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J.* 2004;23:932-46.
5. Soler JJ, Sánchez L, Martínez MA, Román P, Salcedo E, Navarro M. Mid-arm muscle area is a better predictor of mortality than body mass index in COPD. *Chest.* 2005;128:2108-15.
6. Schols AMWJ, Broekhuizen R, Weling-Scheepers CA, Wouters EF. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr.* 2005;82:53-9.
7. Willemse BWM, Ten Hacken NHT, Rutgers B, Lesman-Leegte IGAT, Postma DS, Timens W. Effect of 1-year smoking cessation on airway inflammation in COPD and asymptomatic smokers. *Eur Respir J.* 2005;26:835-45.
8. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliot WM, Buzatu L, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2004;350:2645-53.
9. Sin DD, Man SF. Skeletal muscle weakness, reduced exercise tolerance, and COPD: is systemic inflammation the missing link? *Thorax.* 2006;61:1-3.
10. Donaldson GC, Seemungal TAR, Patel IS, Bhowmik A, Wilkinson TMA, Hurst JR, et al. Airway and systemic inflammation and decline in lung function in patients with COPD. *Chest.* 2005; 128:1995-2004.
11. Balbi B, Bason C, Balleari E, Fiasella F, Pesci A, Ghio R, et al. Increased bronchoalveolar granulocytes and granulocyte/macrophage colony stimulating factor during exacerbations of chronic bronchitis. *Eur Respir J.* 1997;10:846-50.
12. Tsoumakidou M, Tzanakis N, Chrysofakis G, Kyriakou D, Siafakas NM. Changes in sputum T-lymphocytes subpopulations at the onset of severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med.* 2005;99:572-9.
13. Bhowmik A, Seemungal TAR, Sapsford RJ. Relation of sputum inflammatory markers to symptoms and lung function changes in COPD. *Thorax.* 2000;55:114-20.
14. Roland M, Bhowmik A, Sapsford RJ, Seemungal TA, Jeffries DJ, Warner TD, et al. Sputum and plasma endothelin-1 levels in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2001;56:30-5.
15. Gompertz S, O'Brien C, Bayley DL, Hill SL, Stockley RA. Changes in bronchial inflammation during acute exacerbations of chronic bronchitis. *Eur Respir J.* 2001;17:1112-9.
16. Patel IS, Seemungal TAR, Wilks M, Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Wedzicha JA. Relationship between bacterial colonisation and the frequency, character, and severity of COPD exacerbations. *Thorax.* 2002;57:759-64.
17. 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.
18. Wilkinson TA, Patel IS, Wilks M, Donaldson GC, Wedzicha JA. Airway bacterial load and FEV₁ decline in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 167:1090-5.

19. Wilkinson TMA, Donaldson GC, Johnston SL, Openshaw PJM, Wedzicha JA. Respiratory syncytial virus, airway inflammation, and FEV₁ decline in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:871-6.
20. Vestbo J, Lange P. Can GOLD stage 0 provide information of prognostic value in chronic obstructive pulmonary disease? *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:329-32.
21. Vestbo J, Prescott E, Lange P and the Copenhagen City Heart Study Group. Association of chronic mucus hypersecretion with FEV₁ decline and COPD morbidity. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153:1530-5.
22. Noguera A, Malo O, Sauleda J, Busquets X, Miralles C, Agustí AGN. Inflamación sistémica durante las agudizaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol.* 2002;38:172-6.
23. 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.
24. Sin DD, Man SF. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular disease? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation.* 2003;107:1514-9.
25. Man SFP, Connet JE, Anthonisen NR, Wise RA, Tashkin DP, Sin DD. C-reactive protein and mortality in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2006;61:849-53.
26. Connors AF, Dawson NV, Thomas C, Harrell FE, Desbiens N, Fulkerson WJ, et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154:959-67.
27. Almagro P, Calbo E, Ochoa de Echagüen A, Barreiro B, Quintana S, Heredia JL, et al. Mortality after hospitalization for COPD. *Chest.* 2002;121:1441-8.
28. Groenewegen KH, Schols AMWJ, Wouters E. Mortality and mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. *Chest.* 2003;124:459-67.
29. 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.
30. Lightowler JV, Wedzicha JA, Elliot 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;326:185-9.
31. Plant PK, Owen JL, Elliot MW. Non-invasive ventilation in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: long term survival and predictors of in-hospital outcome. *Thorax.* 2001;56:708-12.
32. Alsaedi A, Sin DD, McAlister FA. The effects of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review of randomised placebo-controlled trials. *Am J Med.* 2002;113:59-65.
33. Sin DD, Wu L, Anderson JA, Anthonisen NR, Buist AS, Burge PS, et al. Inhaled corticosteroids and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2005;60:992-7.
34. Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, Jones P, Pride N, Gulstrik A, et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2003;361:449-56.
35. Szafransky W, Cukier A, Ramírez A, Menga G, Sansores R, Nahabedian S, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol and formoterol in chronic obstructive pulmonary diseases. *Eur Respir J.* 2003;22:912-8.
36. Ferguson T, Calverley PMA, Anderson JA, Celli B, Jenkins C, Jones PW, et al. The TORCH (Towards a Revolution in COPD Health) study: salmeterol/fluticasone propionate (SFC) improves survival in COPD over three years. *Eur Respir J* 2006; 28: Suppl. 50, 34s
37. Niewoehner DE, Rice K, Cote C, et al. Prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with tiotropium, a once-daily inhaled anticholinergic bronchodilator: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2005;143:317-26.
38. García-Aymerich J, Lange P, Benet M, Schnohr P, Antó JM. Regular physical activity reduces hospital admission and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a population-based cohort study. *Thorax.* 2006;61:772-8.
39. White AJ, Gompertz S, Bayley DL, Hill SL, O'Brien C, Unsal I, et al. Resolution of bronchial inflammation is related to bacterial eradication following treatment of exacerbations of chronic bronchitis. *Thorax.* 2003;58:680-5.
40. Soler JJ, Martínez-García MA, Román P, Orero R, Terrazas S, Martínez-Pechuan A. Eficacia de un programa específico para pacientes con EPOC que presentan frecuentes agudizaciones. *Arch Bronconeumol.* 2006;42:501-8.
41. Domingo C, Sans-Torres J, Solà J, Espuelas H, Marín A. Efectividad y eficiencia de una consulta monográfica hospitalaria para pacientes con EPOC e insuficiencia respiratoria. *Arch Bronconeumol.* 2006;42:104-12.