

ACTUALIZACIONES

## *Exacerbaciones de EPOC: Definición y significación pronóstica*

EDGARDO CRUZ M.\*

### COPD EXACERBATIONS: DEFINITION AND PROGNOSTIC SIGNIFICATION

*Considering that published information regarding exacerbations of COPD is incomplete and frequently incongruent because of the lack of a uniform definition and differences in patient selection criteria and prognostic evaluation, the problem of definitions is analyzed, finally recommending the adoption of the definition recently jointly proposed by the ATS and ERS that considers exacerbations as part of the natural history of COPD. Prognostic criteria are also examined in relation to their application to research and clinical attention.*

**Key words:** Chronic obstructive pulmonary disease; exacerbations; definitions; prognostic criteria.

### RESUMEN

*Considerando que la información publicada sobre las exacerbaciones de EPOC es incompleta y con frecuencia incongruente debido a la falta de una definición uniforme y a diferencias en los criterios de selección de pacientes y calificación de su gravedad, se analiza el problema de definiciones y se propone adoptar la definición recientemente planteada en conjunto por la ATS y ERS que considera las exacerbaciones como parte de la historia natural de la EPOC. Además se examina los criterios de gravedad y de pronóstico y los problemas de su aplicación en la investigación y en la atención clínica.*

**Palabras clave:** EPOC; exacerbaciones; definiciones; criterios pronósticos.

### INTRODUCCIÓN

El 80% de los pacientes con EPOC presentan agudizaciones periódicas de sus síntomas que suelen aumentar progresivamente en frecuencia e intensidad, constituyendo uno de los factores determinante de la mala calidad de vida de estos enfermos<sup>1</sup> y una causa frecuente de muerte<sup>2</sup>.

Los conocimientos sobre esta patología son incompletos y con demasiada frecuencia contradictorios debido a diversos factores<sup>2</sup>:

- No hay estudios respaldados con buena evidencia respecto a los episodios leves y moderados que se tratan ambulatoriamente y menos del 50% de las exacerbaciones consultan médico. La investigación se ha concentrado en los casos más graves atendidos en servicios de urgencia o que se hospitalizan.
- La comparación y meta-análisis de diferentes estudios se ha visto dificultada por el uso de múltiples y diferentes definiciones, criterios de selección de pacientes e índices de gravedad.

\* Departamento Enfermedades Respiratorias. Pontificia Universidad Católica de Chile.

La presente actualización reproduce la presentación realizada en el XXXVI Congreso Chileno de Enfermedades Respiratorias, Pucón, el 20 de Noviembre de 2003 en el Simposio "Definición y clasificación de la EPOC: Importancia en las decisiones diagnósticas y terapéuticas", complementada con observaciones formuladas en la reunión y el pronunciamiento conjunto de la Sociedad Americana de Tórax (ATS) y la Sociedad Respiratoria Europea (ERS) de 2004.

- Los estudios clínicos *randomizados* y controlados (Tipos A y B) son escasos: el número total de casos estudiados adecuadamente para evaluar el efecto de los antibióticos no supera, al año 2003, los 1.100 y para estudiar efecto de corticoides, los 600.
- La información histopatológica de las últimas décadas es limitada a pesar de la alta mortalidad.

## DEFINICIÓN DE EXACERBACIÓN

La necesidad de contar con una definición adecuada de amplia difusión ha estado presente desde hace años, pero este objetivo no ha sido logrado por lo cual conviene analizarlo con alguna detención

Según el diccionario de la Real Academia española una de las acepciones de exacerbar en castellano es agravar o avivar una enfermedad y según el diccionario Webster exacerbar en inglés es hacer más violento o amargo o intensificar las malas cualidades de algo.

En ambos idiomas exacerbación implica, por lo tanto, **pre-existencia de las condiciones que se agravan**, lo que no se ha respetado siempre en el uso médico del término. En 1999 en Aspen un grupo de expertos propuso una definición de exacerbación<sup>3</sup> que fue ratificada con un mínimo cambio en el año 2001 en París<sup>4</sup>. Los elementos exigidos en esta definición fueron:

- Empeoramiento sostenido de las condiciones del paciente que excede las fluctuaciones diarias de la etapa estable.
- Inicio agudo.
- Necesidad de cambios en la terapia usual.

Esta definición resulta demasiado amplia ya que no precisa que se entiende por "condiciones del paciente". Aunque durante la discusión se diferenció entre aumento de síntomas y signos propios de la EPOC y manifestaciones agregadas por enfermedades asociadas y se reconoció que el aumento de la disnea es un requisito obligado para el diagnóstico de exacerbación<sup>4,5</sup>, estos elementos no se incluyeron explícitamente en la proposición. Llama la atención que ya en 1955, la ERS había destacado en su pronunciamiento que las manifestaciones clínicas de la exacerbación dependen del grado adicional de limitación del flujo aéreo, además de la gravedad de la EPOC subyacente y condiciones coexistentes.

Para subsanar esta inconsistencia para el simposio en Pucón se adoptó la siguiente definición operativa:

*Se entenderá por exacerbación el empeoramiento agudo y sostenido de la limitación del flujo aéreo del paciente con aparición o aumento de la disnea que excede las fluctuaciones diarias de la etapa estable que exige cambios en la terapia usual.*

Recientemente ha aparecido en la página de Internet de la ATS un pronunciamiento conjunto con la ERS denominado "Standards for the diagnosis and management of patients with COPD"<sup>6</sup> en el cual se establece una definición, congruente con la nuestra, que por ser más completa y contar con un muy amplio apoyo conviene adoptar:

**Exacerbación de EPOC es un evento en el desarrollo natural de la enfermedad caracterizado por un cambio en la disnea, tos y/o expectoración basales del paciente más allá de la variabilidad diaria, suficiente como para justificar un cambio de tratamiento.**

En esta definición el aumento de disnea es explícitamente mencionado e introduce el concepto que la exacerbación no es un accidente aislado y fortuito sino que una recurrencia que forma parte de la historia natural de la EPOC. Esta concepción determina que el tratamiento de una exacerbación no termina con la regresión de los síntomas y explica su valor para el pronóstico de una EPOC

## BASE MORFOLÓGICA

Como ya se destacó información sobre la histopatología de las exacerbaciones es llamativamente escasa y no existen estudios histológicos longitudinales en el mismo individuo que permitan comparar la histología de la fase estable con la de la exacerbación. Sin embargo, existe alguna evidencia<sup>5</sup> que las principales alteraciones responsables del incremento definitivo de la limitación del flujo aéreo de las exacerbaciones serían principalmente las siguientes:

- Aumento de la inflamación en las pequeñas vías aéreas con acúmulo de células inflamatorias y edema de las paredes que llevan a reducción del lumen. Apoyan esta observación el aumento de marcadores de inflamación en lavado broncoalveolar, aire espirado, orina, etc durante las exacerbaciones<sup>7</sup>. Por su buena respuesta inmediata al uso de corticoides<sup>8</sup> se presume que la inflamación operante en las exacerbaciones es diferente a la propia de la EPOC.
- Tapones mucocelulares en bronquiolos que contribuyen a la obstrucción.

## ETIOLOGÍA DE LAS AGRAVACIONES

Los pacientes pueden agravarse tanto por incremento de los trastornos fisiopatológicos de la EPOC como por alteraciones propias de una comorbilidad agregada. Aunque es frecuente la coexistencia de ambos tipos de trastornos y no es fácil diferenciar sus manifestaciones, es conveniente intentar identificar la etiología causal por la implicaciones terapéuticas que ello significa:

- **Exacerbaciones propiamente tales:** el cuadro es comandado por el incremento de la inflamación de pequeñas vías aéreas, hacia lo cual debe enfocarse el tratamiento del síndrome.
  - Infecciones virales y bacterianas: son la causa más frecuente ( $\pm 80\%$ ) pero su identificación es difícil por la frecuente colonización de las vías aéreas en la EPOC y la existencia de casos mixtos. La regresión con placebo en hasta  $\pm 55\%$  de los casos sugiere infección por virus que, con los métodos actuales se están identificando con creciente frecuencia.
  - Contaminación ambiental: su efecto ha sido demostrado en estudios de buena calidad, pero éste es de grado moderado.
  - Incumplimiento de tratamiento con suspensiones no indicadas o defectos en la técnica de aerosoles. Esta eventualidad es muy frecuente y obliga a monitorizar sistemáticamente este aspecto.
- **Agravaciones por co-morbilidad agregada:** la condición del paciente se agrava por la adición de trastornos morfológicos y funcionales diferentes a los de la EPOC del paciente y requieren terapias específicas.
  - Neumonía: por comprometer con frecuencia los bronquiolos podría considerarse una exacerbación, pero la ocupación alveolar y eventual sepsis exigen ceñir su tratamiento a las pautas de neumonía.
  - Cáncer bronquial con atelectasias.
  - Insuficiencia cardíaca.
  - Embolía pulmonar: las frecuencias comunicadas varían entre 1 y 10% por diferencias de criterios de inclusión de pacientes en los diferentes estudios.
  - Neumotórax

## PRONÓSTICO DE LAS AGRAVACIONES DE EPOC

Como se menciona en la definición de la ATS/ERS las exacerbaciones son parte de la historia

natural de la EPOC y estarían ligadas a su pronóstico en forma importante. La información con mejor respaldo se refiere a las formas más graves que necesitan hospitalización<sup>1,9-11</sup>, pero no siempre se diferencia claramente entre exacerbaciones propiamente tales y agravaciones por comorbilidad:

• Letalidad hospitalaria inmediata	11%
• Letalidad a 6 meses	33%
• Letalidad a 1 año	43%
• Letalidad a 2 años	49%
• Recidivas a 6 meses	50%

De los datos expuestos puede deducirse que si bien el 90% de los pacientes mejoran con la hospitalización, su pronóstico alejado es ominoso y el número que recidiva antes de 6 meses es muy alto, sobretodo en los pacientes que han necesitado una estadía más prolongada o han debido ser tratados en una unidad de tratamiento intensivo. Esta situación ha motivado la búsqueda de índices que permitan calificar la gravedad de los pacientes tanto para caracterizar los tipos de pacientes incluidos en los trabajos de investigación como para el pronóstico de casos individuales.

El criterio más usado para el primer objetivo es el de Antonisen et al<sup>12</sup> basado en el volumen de la expectoración, purulencia de ésta y disnea:

- Grave: 3 síntomas.
- Mediana: 2 síntomas.
- Leve: 1 síntoma + signos infección, sibilancias, taquipnea, taquicardia, etc.

Esta calificación es objetable porque no reconoce a la disnea su carácter de requisito indispensable, de manera que una bronquitis aguda que no agrave la obstrucción bronquial puede ser calificada como exacerbación mediana.

En su reemplazo se ha propuesto usar como elemento discriminatorio las exigencias del tratamiento<sup>3</sup>:

- Grave: Necesita hospitalización.
- Mediana: Busca atención médica.
- Leve: Modifica terapia por sí mismo.

Esta visión tiene en contra la subjetividad de las decisiones del paciente y del médico tratante.

Para el pronóstico individual no es necesario encasillar en estas categorías arbitrarias y resulta útil considerar cuántos de los siguientes predictores desfavorables reúne el paciente:

- Grado avance de la EPOC evaluado por compromiso funcional y calidad de vida.
- Frecuencia de exacerbaciones. Se discute si las exacerbaciones agravan la progresión de la EPOC o las EPOC graves tienen más exacerbaciones.

- Edad.
- Índice de masa corporal.
- Compromiso cardíaco derecho.
- Comorbilidades: enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca izquierda, diabetes, cáncer bronquial, embolía, insuficiencia renal, etc.

### CONCLUSIONES

De lo expuesto podría deducirse que para la investigación y el manejo de las exacerbaciones de la EPOC es necesario atenerse a algunas exigencias:

- Ceñirse a una definición precisa siendo la más recomendable la de la ATS/ERS.
- Diferenciar entre exacerbación propiamente tal y agravación por patología agregada, procurando identificar la etiología hasta donde sea posible.
- Evaluar y registrar los factores pronósticos del paciente para caracterizarlo adecuadamente en los trabajos de investigación y para decidir correctamente su lugar y nivel de tratamiento en el caso individual.

### BIBLIOGRAFÍA

- 1.- SEEMUNGAL T A R. Effect of exacerbation on quality of life in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 157: 1418-22.
- 2.- MCCRORY D C, BROWN C, GELFAND S E, BACH P B. Management of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2001; 119: 1190-1209.
- 3.- RODRÍGUEZ ROISIN R. Towards a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest* 2000; 117 (5 suppl): 398s.
- 4.- BURGE S, WEDZICHA J A. COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur Respir* 2003; J 21 (suppl 41): 46s-53s.
- 5.- VOELKEL N F, RUBIN T. COPD: Exacerbation. *Chest* 2000; 117 (Suppl): 376s-39s.
- 6.- ATS/ERS 2004. Standards for the diagnosis and management of patients with COPD. <http://www.thoracic.org/COPD/13/definition.asp>.
- 7.- SHAWN D A, A J, LUNAU M, WRIGHT K, FEX C, LE SAUX N, DALES R. Granulocyte inflammatory markers in airway infection during acute exacerbation of COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 349-55.
- 8.- IRWIN R S. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2003; 348: 2679-81.
- 9.- CONNORS A F, DAWSON N V, THOMAS C, HARRELL F E, DESBIENS J, FULKERSON W J et al. Outcomes following acute exacerbations of severe COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154 (4): 959.
- 10.- PEACH H, PATHY M S. Follow-up study of disability among elderly patients discharged from hospital with exacerbations of chronic bronchitis. *Thorax* 1981; 36: 585-9.
- 11.- SEEMUNGAL T A R, DONALDSON G C, BHOWMIK A, JEFFRIES D J, WEDZICHA J A. Time Course and Recovery of Exacerbations in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1608-13.
- 12.- ANTHONISEN N R, M J, WARREN C P, HERSHFIEL E S, HARDIN G K, NELSON N A. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; 106: 196-204.