

# Prevención de las exacerbaciones en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

---

**JUAN JOSÉ SOLER-CATALUÑA**

Facultativo Especialista en Neumología.  
Unidad de Neumología. Servicio de Medicina Interna.  
Hospital General de Requena (Valencia)

**MIGUEL ÁNGEL MARTÍNEZ-GARCÍA**

Facultativo Especialista en Neumología.  
Unidad de Neumología. Servicio de Medicina Interna.  
Hospital General de Requena (Valencia)

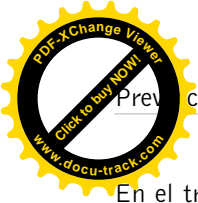
Correspondencia: Juan José Soler-Cataluña  
Unidad de Neumología. Servicio de Medicina Interna.  
Hospital General de Requena (Valencia).  
Paraje Casablanca s/n. 46430-Requena (Valencia).

e-mail: [jjsoler@telefonica.net](mailto:jjsoler@telefonica.net)

## RESUMEN

Reducir la frecuencia y la gravedad de las de las exacerbaciones de la EPOC se ha convertido en la actualidad en uno de los objetivos principales del tratamiento de la EPOC. Afortunadamente contamos con diversas alternativas terapéuticas, que ofrecen un amplio abanico de posibilidades no necesariamente excluyentes. Desde un punto de vista fisiopatológico se cuenta con opciones para tratar de evitar la infección, principal agente causal de la exacerbación. La vacuna antigripal es una alternativa contrastada, aunque no sucede lo mismo con la antineumocócica. La erradicación bacteriana se intuye como un mecanismo capaz de retrasar la aparición de nuevas descompensaciones y quizás como una posible indicación de tratamiento antibiótico preventivo. Los corticoides inhalados también han demostrado ser útiles y más recientemente otros fármacos antiinflamatorios como los inhibidores de las fosfodiesterasas o los macrólidos a dosis bajas también están dando resultados. Mejorar la mecánica pulmonar permite afrontar mejor posibles agresiones externas. En este sentido, los broncodilatadores de acción prolongada, tanto los  $\beta$ 2-agonistas de acción prolongada como el tiotropio, se han mostrado eficaces en la prevención de exacerbaciones y lo mismo sucede con la cirugía de reducción de volumen pulmonar. Finalmente, la rehabilitación respiratoria, la actividad física, la educación sanitaria y el control de la comorbilidad, también permiten limitar el impacto de la agudización. Todas estas alternativas señalan distintas vías de actuación que en mayor o menor medida pueden integrarse con el deseo, cada vez menos utópico, de conseguir una enfermedad libre de exacerbaciones.

**PALABRAS CLAVE:** Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, exacerbación, prevención



En el transcurso de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) a menudo se producen episodios de aumento de síntomas a los que comúnmente denominamos exacerbaciones. Estos períodos de inestabilidad contribuyen de forma decidida a un deterioro del estado de salud, afectan a la progresión de la enfermedad, aumentan el riesgo de muerte y generan una fuerte demanda asistencial, con la consiguiente repercusión socioeconómica<sup>1</sup>. Estos condicionantes, han relanzado en los últimos años el interés por la exacerbación, hasta tal punto que la prevención de la misma se considera en la actualidad un objetivo terapéutico de primer nivel. Afortunadamente, contamos con distintas aproximaciones terapéuticas, tanto farmacológicas como no farmacológicas, capaces de reducir el número y gravedad de estos episodios. Sin embargo, uno de los principales inconvenientes con el que se encuentran los investigadores a la hora de enjuiciar la importancia de estas alternativas terapéuticas radica en la heterogeneidad de la propia exacerbación. La etiología es diversa y con frecuencia coexisten otras enfermedades que producen empeoramiento de síntomas respiratorios, lo que complica el diagnóstico diferencial y también los resultados de las distintas intervenciones preventivas. Además, las consecuencias parecen distintas en función de la situación basal. En estadios iniciales, la exacerbación apenas produce repercusión, mientras que en las fases avanzadas de la enfermedad puede incluso producir la muerte. Finalmente, la frecuencia y gravedad de presentación también son muy variables. Algunos pacientes apenas tienen descompensaciones y por el contrario otros las sufren de forma repetida, convirtiéndose así en una población de riesgo con mayor morbilidad, mortalidad y elevados costes. El presente capítulo revisa las distintas posibilidades preventivas, atendiendo a la heterogeneidad fisiopatológica de la propia exacerbación.

## Fisiopatología de la exacerbación

Desde un punto de vista fisiopatológico, tanto la inflamación como la hiperinsuflación dinámica parecen aspectos clave en el desarrollo de la exacerbación<sup>2</sup>. En general se acepta que el factor desencadenante más frecuente de la exacerbación es el incremento de la inflamación en la vía aérea y que ésta puede estar causada por bacterias, virus o contaminación ambiental, incluido el humo del tabaco. La infla-

mación induce cambios patológicos en la vía aérea (aumento de la producción de esputo, engrosamiento de la pared bronquial, edema de la pared y broncoconstricción) que pueden precipitar un estrechamiento brusco de la misma, produciendo limitación espiratoria al flujo (LEF) e hiperinsuflación dinámica (HD) (Figura 1). La HD aumenta el trabajo de los músculos respiratorios y el consumo de oxígeno. La obstrucción bronquial también aumenta el desequilibrio ventilación perfusión. La combinación de estos últimos mecanismos empeora el intercambio de gases. Junto a estos efectos respiratorios, el desarrollo agudo de HD también ejerce efectos cardiovasculares al dificultar el retorno venoso y la precarga ventricular derecha.

Durante las exacerbaciones también se produce un aumento de la inflamación sistémica y del estrés oxidativo, sugiriendo que ambos mecanismos participarían de alguna de las manifestaciones extrapulmonares que se observan entre los pacientes con EPOC, como por ejemplo alteraciones nutricionales, metabólicas o cardiovasculares.

Aunque la inflamación es crucial en la patogénesis de la EPOC, no todas las exacerbaciones se asocian a un aumento de la misma. Los mecanismos de empeoramiento de la LEF en ausencia de inflamación de la vía aérea, son menos conocidos.

## Prevención de exacerbaciones

Desde un punto de vista fisiopatológico se pueden utilizar distintas aproximaciones terapéuticas para reducir el número y la gravedad de las agudizaciones (figura 1): 1) evitar el agente causal (ej., exacerbaciones infecciosas); 2) disminuir la respuesta inflamatoria o estimular la capacidad inmunomoduladora; 3) mejorar la mecánica pulmonar; 4) aumentar la capacidad del huésped para frenar las consecuencias de un insulto infeccioso/inflamatorio que pueda precipitar la exacerbación; y/o optimizar el control sobre las enfermedades concomitantes (tabla 1).

### Prevención de las exacerbaciones de causa infecciosa

Muchas exacerbaciones se producen como consecuencia de una infección del tracto respiratorio inferior de origen viral



y/o bacteriano, siendo este último especialmente relevante cuando existe colonización bacteriana previa. Por ello, la vacunación frente a las infecciones víricas y bacterianas, o el tratamiento erradicador de la colonización bacteriana podría tener importantes consecuencias profilácticas.

### Beneficios de la vacunación

Los virus más frecuentemente identificados durante las exacerbaciones de la EPOC son los rinovirus y el virus respiratorio sincitial, sin embargo, en la actualidad no disponemos de métodos preventivos eficaces para prevenir la infección inducida por estos agentes. Las exacerbaciones debidas al virus de la gripe representan el 5.4% de todas las exacer-

baciones. En esta ocasión existen pruebas que demuestran la eicacia de la inmunización con vacunas polivalentes apropiadas. Una reciente revisión de la Cochrane<sup>3</sup> seleccionó únicamente 2 ensayos clínicos aleatorizados (ECA) específicamente realizados en pacientes con EPOC. La vacuna inactivada produjo una reducción significativa en el número total de exacerbaciones por sujeto vacunado comparado con placebo (diferencia ponderada - 0.37, IC95%: - 0.64 a - 0.11, p= 0.006). Este efecto se debió fundamentalmente a la reducción de "exacerbaciones tardías" ocurridas después de 3 ó 4 semanas de la vacunación. Los estudios fueron muy pequeños para detectar cualquier efecto sobre la mortalidad. Por el contrario, distintos estudios comunitarios han demostrado menor número de hospitalizaciones y

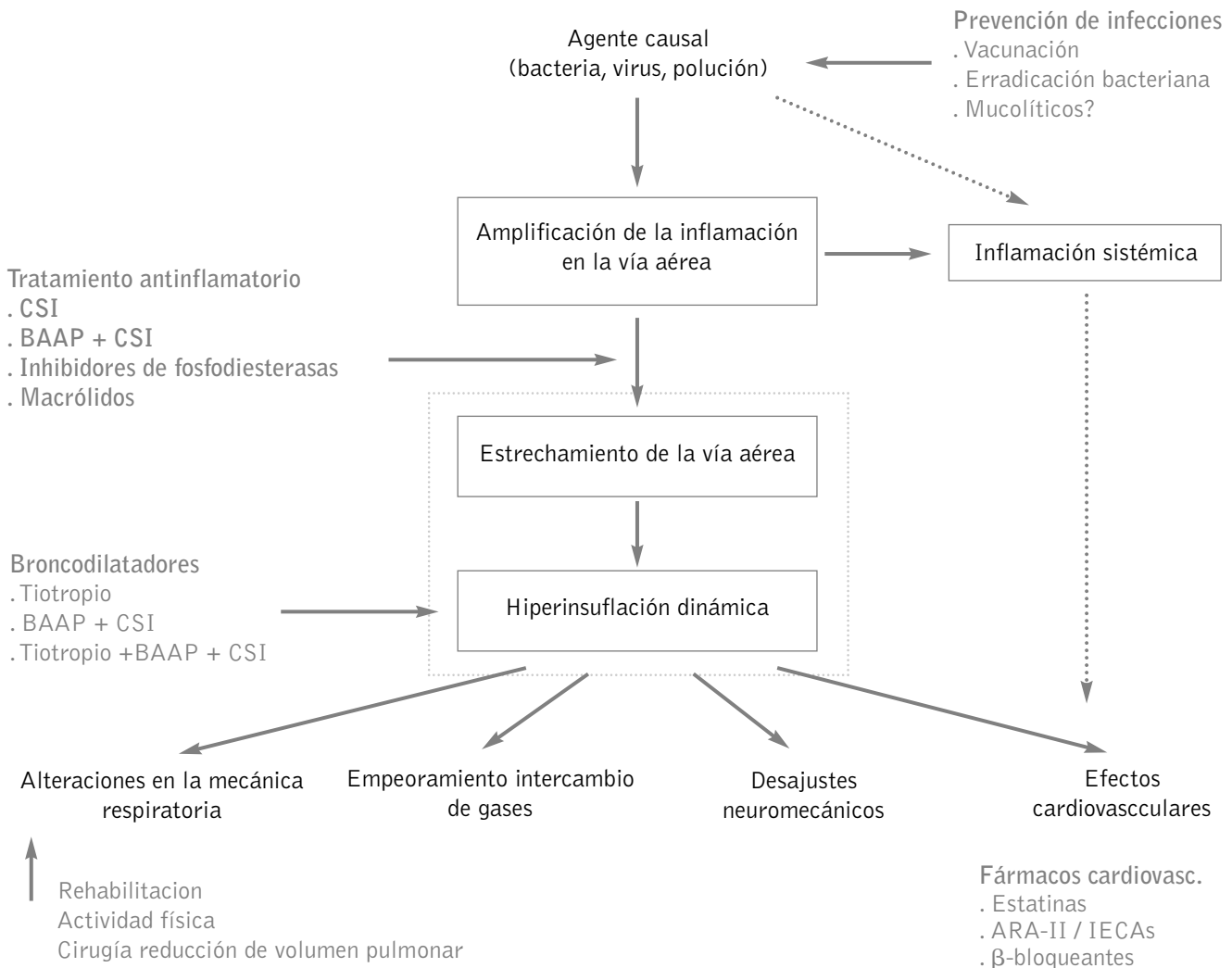
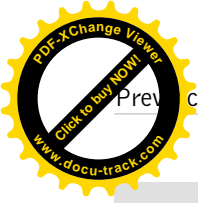


Figura 1. Fisiopatología de la exacerbación de la EPOC y alternativas terapéuticas para la prevención de las exacerbaciones. BAAP: broncodilatadores beta2-agonistas de acción prolongada; CI: corticosteroides inhalados.



## ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS PARA PREVENIR EXACERBACIONES

### Evitar agente causal (infecciones)

- Vacuna antigripal
- Vacuna antineumocócica
- Erradicación bacteriológica
- Mucolíticos?

### Reducir respuesta inflamatoria (Tratamiento antiinflamatorio)

- Corticoides inhalados (CSI)
- Inhibidores de fosfodiesterasas
- Inmunomoduladores
- Macrólidos a dosis bajas

### Mejorar mecánica pulmonar (Broncodilatadores)

- Beta<sub>2</sub>-agonistas de acción prolongada (BAAP)
- Tiotropio

### Tratamientos mixtos

- Terapia combinada (BAAP + CSI)
- Triple combinación (BAAP + CSI + Tiotropio)

### Tratamientos de la comorbilidad

- Estatinas
- Antagonistas del receptor de la angiotensina
- Inhibidores del enzima convertor de la angiotensina
- β-bloqueantes

### Mejorar la capacidad del huésped (tratamiento no farmacológico)

- Rehabilitación respiratoria
- Actividad física
- Cirugía de reducción de volumen pulmonar
- Educación

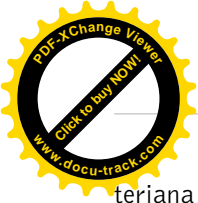
Tabla I.

menor mortalidad tras la vacunación, siendo el efecto mayor a medida que aumenta la edad. Recientemente, se ha presentado un estudio de base comunitaria sobre algo más de 177.000 pacientes con EPOC evaluados en el Reino Unido entre 1988 y 2006. La tasa de vacunación en los pacientes  $\geq 60$  años pasó del 20-30% al principio de los años 90 a superar el 70% después del año 2000. La mortalidad por todas las causas fue siempre inferior entre los pacientes vacunados contra la gripe durante los periodos de riesgo (0.59 (IC95%: 0.57 – 0.61)<sup>4</sup>.

El empleo de la vacuna antineumocócica es más controvertido. El *Streptococcus pneumoniae* es uno de los patógenos bacterianos más frecuentemente identificados en las exacerbaciones de la EPOC. Una revisión Cochrane<sup>5</sup> concluyó que los estudios caso-control disponibles mostraban un efecto significativo en reducir la enfermedad neumocócica invasiva en adultos (odds ratio (OR), 0.47, 95%CI: 0.37 – 0.39). Los estudios más antiguos evidencian mejores resultados que los últimos trabajos; sin embargo, cuando se analizan todos ellos de forma conjunta, no se observa reducción en mortalidad (OR, 0.9; 95%CI: 0.76-1.07) ni en neumonía (OR, 0.77; 95%CI: 0.58-1.02). Recientemente, se ha demostrado que el efecto protector para la prevención de neumonías está vinculado a dos factores, la edad del paciente y la gravedad de la obstrucción. La vacuna tuvo una eficacia del 76% (IC95%: 20 a 93) en pacientes menores de 65 años y del 91% (IC95%: 35 a 99) en los que presentaban obstrucción grave al flujo aéreo<sup>6</sup>. En este estudio no se evaluó la eficacia sobre la exacerbación de la EPOC.

## Beneficios de la erradicación bacteriana

Aproximadamente una cuarta parte de los pacientes con EPOC están colonizados ( $\geq 10^2$  unidades formadoras de colonia por mililitro) por microorganismos potencialmente patógenos (MPPs) durante los periodos de estabilidad<sup>7</sup>. Esta carga bacteriana de la vía aérea inferior (colonización bronquial) se ha asociado a un incremento en la inflamación bronquial y a un descenso acelerado en el FEV<sub>1</sub><sup>8</sup>. El estímulo inflamatorio probablemente es dependiente de la naturaleza del organismo y, quizás más importante, del número de MPPs. *Haemophilus Influenzae* produce mayor grado de inflamación en la vía aérea que otras bacterias, por ello, reducir la carga bacteriana o erradicar especialmente el *H. influenzae* puede vincularse a mejores resultados, tanto a corto como largo plazo. La erradicación bac-



teriana se ha asociado a un reducción de la inflamación bronquial y también prolonga el tiempo entre exacerbaciones. El estudio MOSAIC, con un diseño prospectivo, aleatorizado y doble ciego, comparó moxifloxacino con tres regímenes antibióticos de primera línea en pacientes con exacerbación de una bronquitis crónica. Los resultados más destacados de este estudio muestran como el moxifloxacino consiguió mayor erradicación bacteriológica ( $p < 0.05$ ), fundamentalmente al reducir la persistencia del H.influenzae frente al grupo comparador. El tiempo hasta la próxima exacerbación fue más prolongado para el grupo tratado con moxifloxacino ( $p < 0.05$ ), y el intervalo libre de exacerbación fue más mayor en pacietne con mayor riesgo de mala evolución<sup>9</sup>.

## Tratamiento antiinflamatorio

### *Corticoides inhalados (CI)*

Aunque el uso de los corticoides inhalados (CI) en la EPOC sigue siendo fuente de controversia, numerosos ensayos clínicos muestran de forma consistente como estos fármacos reducen de forma significativa la tasa de exacerbaciones en pacientes con EPOC. Alsaedi et al<sup>10</sup> en un meta-análisis sobre 9 ECA (3976 pacientes con EPOC) describió que los CI reducen la tasa de exacerbaciones en cerca de un tercio (RR=0.70; IC95%: 0.58 – 0.84). Estos beneficios fueron más evidentes en pacientes con EPOC moderada-grave<sup>37</sup>. También se ha demostrado que la retirada de CI produce deterioro clínico. En pacientes con EPOC moderada-grave, el número de exacerbaciones fue mayor en aquellos casos en los que se retiraron los CI (57% vs 47%)<sup>11,12</sup>.

### *Inhibidores de fosfodiesterasa*

Los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 4 (IFD-4) son una nueva clase de fármacos antiinflamatorios eficaces y seguros en pacientes con EPOC. El roflumilast, un IFD-4 de segunda generación, ha demostrado reducir las exacerbaciones y mejorar la función pulmonar frente a placebo en pacientes con EPOC grave e historia previa de exacerbaciones, con independencia del uso de  $\beta_2$ -agonista de acción prolongada (BAAP)<sup>13</sup>. Cuando se añade este fármaco a un broncodilatador de acción prolongada, ya sea tiotropio o salmeterol, se obtienen beneficios adicionales. Fabbri et al<sup>14</sup>, en un análisis conjunto sobre dos ensayos clínicos de 6 meses de dura-

ción, demostró que la proporción de pacientes con exacerbación en el grupo de roflumilast/salmeterol se redujo un 18% (RR: 0.82; IC95%: 0.68 – 0.99,  $p=0.042$ ) frente al de salmeterol en monoterapia, mientras que en el grupo tratado con roflumilast/tiotropio la reducción fue del 25% (RR: 0.75; IC95%: 0.59 – 0.95,  $p=0.017$ ) frente a tiotropio.

### *Inmunomoduladores*

La administración oral de H.influenzae no tipable inactivado ha demostrado estimular la respuesta celular T específica capaz de promover la fagocitosis intrabronquial y regular a la baja la inflamación bronquial<sup>15</sup>, por lo que podría ser de utilidad en la prevención de exacerbaciones. Recientemente, se ha realizado un ensayo clínico aleatorizado, doble-ciego, placebo-controlado sobre un grupo de 38 pacientes con EPOC grave e historia de exacerbaciones recurrentes<sup>16</sup>. El número total de agudizaciones se redujo un 16% en el grupo activo, aunque sin alcanzar significación estadística. Sin embargo, las agudizaciones moderadas-graves (definidas como aquellas que precisaron corticoides sistémicos) se redujeron un 63% ( $p=0.05$ ). La duración media de los episodios y los cursos de antibioterapia también se redujeron de forma significativa.

### *Macrólidos como tratamiento antiinflamatorio*

Distintos estudios sugieren que los macrólidos tienen una actividad antiinflamatoria<sup>17,18</sup> que no está relacionada con sus propiedades antibacterianas puesto que se observa a concentraciones muy bajas, por debajo incluso de la concentración mínima inhibitoria para las bacterias en la vía aérea. Recientemente, se ha presentado un ensayo clínico, doble-ciego, placebo-controlado realizado en 109 pacientes ambulatorios con EPOC a los que se les administró 250 mg de eritromicina dos veces al día o placebo, durante 12 meses<sup>19</sup>. El grupo asignado a macrólidos redujo las exacerbaciones moderadas-graves en un 35% (HR: 0.65, IC95%: 0.49 – 0.86,  $p=0.003$ ) y también la duración de las mismas. El perfil microbiológico del esputo no se afectó por el uso de eritromicina y sólo se detectó un caso de resistencia al macrólido al final del estudio. Aunque el estudio no fue muy numeroso los autores sugiere que el efecto puede ser aditivo al de otros fármacos, ya que no se observaron diferencias entre los pacientes tratados con o sin esteroides inhalados. Resultados similares, también se observaron en un



estudio abierto sobre 109 pacientes con EPOC, en el que la eritromicina se asoció a una disminución de la frecuencia de agudizaciones<sup>20</sup>.

## Broncodilatores

### *Agonistas beta<sub>2</sub> adrenérgicos de acción prolongada (BAAP)*

La mayoría de los ensayos clínicos que investigan la eficacia de los BAAP (salmeterol y formoterol) en EPOC no se han diseñado para evaluar la tasa de exacerbaciones como variable primaria. Quizás por este motivo, existe cierta controversia sobre si su uso en monoterapia reduce la frecuencia y/o gravedad de las exacerbaciones. Datos iniciales con salmeterol y formoterol, procedentes de estudios con duración inferior a los 3 meses, sugerían que las exacerbaciones no se modificaban por el empleo de estos fármacos<sup>21</sup>. No obstante, si se observó que el tiempo hasta la primera exacerbación se prolongaba<sup>22</sup>. El Formoterol también ha demostrado ser eficaz en reducir el número de "días malos" (equivalente a exacerbaciones leves) en algunos estudios<sup>23</sup>, aunque no redujo exacerbaciones moderadas-graves en otros ensayos con pacientes más graves<sup>24,25</sup>. Estos datos planteaban cierta duda sobre si existen diferencias entre BAAP. Sin embargo, una revisión sistemática reciente confirma que estos fármacos reducen un 23% [Hazard ratio (HR): 0,77; Intervalo de confianza al 95% (IC95%): 0,71 – 0,84] el riesgo de exacerbación, siendo los resultados similares tanto para salmeterol, como para formoterol<sup>26</sup>.

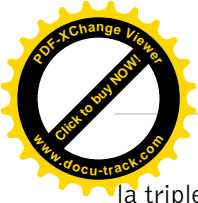
### *Tiotropio*

El impacto del tiotropio sobre las exacerbación ha sido ampliamente estudiado en diversos ensayos clínicos (tanto como variable primaria, como secundaria) y en dos revisiones sistemáticas confirmando que este fármaco es capaz de reducir tanto las exacerbaciones leve/moderadas como aquellas más graves que precisan hospitalización<sup>27-29</sup>. Estos beneficios se observan, tanto cuando se compara el anti-muscarínico de acción prolongada (AMAP) contra placebo, como cuando se compara frente a ipratropio. En el metanálisis de Barr et al<sup>27</sup> sobre más de 8000 pacientes aleatorizados, el número de pacientes que se necesitan tratar (NNT) con tiotropio para prevenir una exacerbación fue de 13 (IC95%: 10 a 21). Tiotropio también redujo el riesgo de hospitalización por exacerbación de EPOC frente a pla-

cebo, sin encontrar diferencias frente a ipratropio o salmeterol. El correspondiente NNT para prevenir una hospitalización por año fue de 38 (IC95%: 26 a 76). Más recientemente, Halpin et al<sup>28</sup>, han realizado otra revisión sistemática a partir de una base de datos que incluye todos los pacientes de todos los ensayos clínicos realizados con tiotropio. Los resultados fueron consistentes con los del anterior meta-análisis. El número de exacerbaciones disminuyó un 21%, observándose de nuevo beneficio tanto en las exacerbaciones moderadas (HR: 0,79; IC95%: 0,73 – 0,62, p <0,001) como en las hospitalizaciones (HR: 0,79; IC95%: 0,65 – 0,96, p = 0,015). El efecto fue consistente, con independencia de la edad, el sexo, el uso concomitante de esteroides inhalados o la gravedad de la enfermedad subyacente. El estudio UPLIFT (Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium)<sup>29</sup> no incluido en la revisión anterior, también ha permitido evaluar el impacto de este fármaco en las exacerbaciones durante 4 años de seguimiento. El UPLIFT de nuevo muestra una reducción significativa del 14% en las exacerbaciones moderadas y en las hospitalizaciones. Esta reducción fue algo inferior a la descrita previamente. Sin embargo, algo más del 70% de los pacientes estaban recibiendo BAAP o CI, tanto en el grupo activo como en el brazo placebo.

### *Asociación de broncodilatadores de acción prolongada (BAAP + AMAP)*

Muy pocos estudios han evaluado el papel de la asociación de broncodilatadores sobre las exacerbaciones. El estudio OPTIMAL<sup>30</sup>, es un estudio canadiense sobre 449 pacientes con EPOC moderada/grave en el que se compara la eficacia del tiotropio en monoterapia con la asociación de tiotropio y sameterol o con salmetero/fluticasona (triple asociación) en la prevención de exacerbaciones. La proporción de pacientes en el brazo de tiotropio más placebo que experimentó una exacerbación (62,8%) no difirió frente a la observada en el grupo de tiotropio más salmeterol (64,8%) o frente a la triple asociación (60%). Sin embargo, esta última redujo el número de hospitalizaciones debidas a exacerbación de la EPOC (tasa de incidencia, 0,53, 95%CI: 0,33 to 0,86) comparado con el brazo de tiotropio más placebo. La función pulmonar y la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) también fueron mejores en el brazo de



la triple asociación. Más recientemente, Volgelmeier et al<sup>31</sup> también ha comparado la asociación de formoterol y tiotropio frente a tiotropio y placebo en un estudio multicéntrico europeo de 6 meses de duración que incluye 847 pacientes con EPOC moderada. A pesar de encontrar algunas mejoras funcionales, los autores tampoco encontraron diferencias en la tasa de exacerbaciones entre grupos.

## Tratamientos combinados

### *Terapia combinada de un BAAP y CI*

Distintas revisiones sistemática de la Cochrane demuestra la eficacia de la terapia combinada de un BAAP y un CI en la reducción de exacerbaciones frente a placebo, tanto del total de exacerbaciones, como de aquellas que precisan tandas de corticosteroides orales<sup>26,32,33</sup>. Sin embargo, existen cierta controversia sobre si el tratamiento combinado es superior al de la monoterapia con BAAP. En el estudio TORCH (Toward a Revolution in COPD Health<sup>34</sup>, la rama que recibió tratamiento con salmeterol/fluticasona (SFC) presentó una disminución del 12% en el número de agudizaciones frente a la que rama que recibió salmeterol [RR: 0,88, IC95%: 0,81-0,95, p = 0,002]. Sin embargo, dos revisiones sistemáticas recientes matizan estos resultados. En un metanálisis realizado sobre 18 ensayos clínicos, Rodrigo et al.<sup>33</sup> no encontraron diferencias significativas entre la terapia combinada (BAAP/CI) y la monoterapia con BAAP a la hora de reducir las agudizaciones graves (12,5% frente a 11,3%, respectivamente), aunque sí observaron una reducción significativa en las agudizaciones moderadas (RR: 0,84, IC95%: 0,74-0,96; p = 0,008), con un NNT de 31, mientras que Puhan et al. (26), únicamente evidenciaron beneficios en pacientes graves con un FEV<sub>1</sub> <40% del teórico (HR: 0,79; IC95%: 0,67-0,93).

### *Triple asociación (AMAP + BAAP + CI)*

La estrategia de ir añadiendo fármacos en un intento de conseguir el máximo beneficio posible ha dado lugar a lo que se conoce como triple asociación (AMAP + BAAP/CI). Esta pauta está siendo muy utilizada en la práctica clínica, sin embargo la evidencia científica disponible es todavía menor. Aaron et al<sup>30</sup>, realizaron un estudio sobre 449 pacientes con EPOC moderada-grave, con el objetivo de comparar si la combinación de tiotropio con salmeterol o con

SFC (triple asociación) ofrece ventajas frente a tiotropio solo. La proporción de pacientes en el brazo de tiotropio más placebo que experimento una exacerbación (62.8%) no difirió frente a la observada en el grupo de tiotropio más salmeterol (64.8%) o frente a la triple asociación (60%). Sin embargo, la triple asociación (tiotropio junto con SFC) redujo el número de hospitalizaciones debidas a exacerbación de la EPOC (tasa de incidencia, 0.53, 95%CI: 0.33 to 0.86) comparado con el brazo de tiotropio más placebo. La función pulmonar y la CVRS fueron también mejores en el brazo de la triple asociación.

Muy recientemente, Welte et al<sup>35</sup> han estudiado también la eficacia de la triple asociación, en este caso con budesonida/formoterol y tiotropio frente a tiotropio en un estudio de 3 meses de duración, sobre distintas variables funcionales y clínicas. El número de exacerbaciones graves (definidas como aquellas que precisan corticoides sistémicos) disminuyó un 62% (RR:0.38, IC95%: 0.25 – 0.57) en el grupo tratado con la triple asociación frente a tiotropio. También se observó una disminución significativa en el número de hospitalizaciones/visitas a urgencias del 65% (RR: 0.35; IC95%: 0.16 – 0.78). El tiempo transcurrido hasta la primera exacerbación y hasta la primera hospitalización también fue superior para el grupo tratado con budesonida/formoterol y tiotropio. Estos resultados contrastan con los obtenidos con salmeterol y fluticasona<sup>30</sup>. No obstante, la comparación directa entre ambos estudios resulta difícil por cuanto existen diferencias en la selección de muestra, en las definiciones utilizadas y en la duración del estudio.

## Mucolíticos

A pesar de que la eficacia de estos fármacos siempre ha sido motivo de gran controversia, los mucolíticos han sido ampliamente utilizados en las enfermedades respiratorias por su potencial capacidad para facilitar la eliminación de esputo. Además, algunos de ellos pueden también tener propiedades antioxidantes y antiinflamatorias, lo que les conferiría cierta capacidad para la prevención de exacerbaciones en la EPOC. Una revisión sistemática<sup>36</sup>, sugiere que estos fármacos son capaces de prevenir las exacerbaciones y mejorar la CVRS. No obstante, la mayoría de los estudios incluidos en la revisión mostraron diseños deficitarios, salvo

el estudio BRONCUS<sup>37</sup>. En este estudio se observó que los pacientes que recibían N-acetilcisteína tuvieron menos exacerbaciones frente a placebo. Sin embargo, el efecto desapareció entre los casos tratados con CI (cerca del 70% de la muestra). Recientemente se ha presentado el estudio PEACE<sup>38</sup>, un estudio chino realizado sobre 709 pacientes con EPOC donde se comparó la eficacia de la carbocisteína frente a placebo en la reducción de exacerbaciones. De nuevo el uso del mucolítico se asoció a una reducción significativa del 25% en la tasa de exacerbaciones (RR: 0.75, IC95%: 0.62-0.92, p=0.004) y a una mejoría en la CVRS. En esta ocasión no se observó interacción con la gravedad de la enfermedad, el tabaquismo o el uso concomitante de esteroides inhalados, si bien únicamente el 16% de la muestra estaba empleando CI.

## Tratamiento de la comorbilidad

La presencia de determinadas enfermedades concomitantes aumenta el riesgo de exacerbación y también sus consecuencias, sugiriendo por tanto que un buen control sobre la comorbilidad acompañante a la EPOC puede ayudar a disminuir el impacto de la agudización<sup>39,40</sup>. Mancini et al<sup>41</sup> en un amplio estudio caso-control retrospectivo encontró que el uso de medicación cardiovascular se asoció a una reducción significativa de los índices de hospitalización y de la mortalidad en pacientes con EPOC. Concretamente aquellos pacientes que recibieron estatinas redujeron el riesgo de hospitalización un 28% (OR: 0.72, IC95%: 0.56 – 0.92, p=0.0091) y un 50% la mortalidad (OR: 0.50, IC95%: 0.40 – 0.62, p<0.001). La utilización conjunta de estatinas con inhibidores del enzima conversor de la angiotensina o de los bloqueadores del receptor de la angiotensina también se asociaron a una menor morbimortalidad. En la misma línea, los  $\beta$ -bloqueantes selectivos, antaño contraindicados para las enfermedades de la vía aérea, no sólo no producen deterioro de la función pulmonar sino que por el contrario también se han asociado a menor mortalidad en pacientes hospitalizados por exacerbación de EPOC<sup>42</sup>.

## Tratamiento no farmacológico

### *Rehabilitación pulmonar y actividad física*

Escasos estudios controlados y aleatorizados han examinado la eficacia de los programas de rehabilitación pulmonar sobre la utilización de recursos sanitarios. Griffiths et al<sup>43</sup>

encontraron que los pacientes sometidos a rehabilitación pulmonar presentaron menos días de estancia hospitalaria durante un periodo de un año de seguimiento. Distintos estudios no controlados también apoyan los mismos resultados. La rehabilitación pulmonar también ha demostrado reducir el número de reingresos hospitalarios (OR: 0.13 (IC95%: 0.04-0.35) y la mortalidad (OR, 0.29 (0.10 – 0.84) después de exacerbación, con un NNT de 3 durante un período de 34 semanas para las nuevas hospitalizaciones y un NNT de 6 para la mortalidad durante un período de seguimiento de 107 semanas<sup>44</sup>.

Asimismo, la actividad física moderada o alta se ha descrito como causa de reducción de hospitalizaciones. En un estudio realizado en Barcelona, sobre una cohorte de 346 pacientes con EPOC moderado-grave seguidos durante un año, los pacientes con EPOC que tenían una actividad física equivalente a caminar al menos una hora al día presentaban menor riesgo de hospitalización que los que tenían baja actividad física (caminar menos de 20 minutos al día)<sup>45</sup>. El mismo grupo también observó como una actividad física equivalente a caminar 2 horas a la semana se asoció a una reducción del 30-40% en el riesgo de hospitalización por exacerbación de EPOC y una reducción de la mortalidad de causa respiratoria<sup>46</sup>.

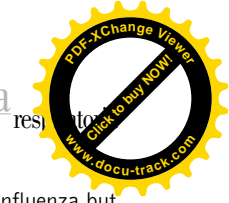
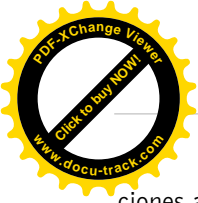
### *Cirugía de reducción de volumen pulmonar (CRVP)*

La CRVP ha demostrado mejorar la función pulmonar y alargar la supervivencia de un grupo muy concreto de pacientes con EPOC avanzada. Recientemente, Washko et al<sup>47</sup>, utilizando datos del estudio NETT (National Emphysema Treatment Trial) en el que se compara la eficacia de la CRVP frente a tratamiento convencional en pacientes con EPOC muy grave, han podido comprobar como el tratamiento quirúrgico consigue reducir un 30% las exacerbaciones (IC95%: 13-48%, p=0.0005). Este beneficio fue superior en aquellos pacientes “respondedores” que consiguieron una mejoría en el FEV1 superior a los 200 ml. tras la CRVP, sugiriendo por ello que este beneficio se obtiene gracias a la mejoría de la función pulmonar tras intervención quirúrgica.

### *Programas educacionales*

El papel de la educación en la EPOC ha sido objeto de debate durante décadas. Una revisión sistemática concluye que existen datos insuficientes para establecer recomenda-





ciones adecuadas<sup>48</sup>. Las razones que dan los autores de esta revisión señalan especialmente a problemas en la selección de pacientes. Bourbeau et al<sup>49</sup> en un estudio sobre 191 pacientes con EPOC grave y al menos 1 hospitalización durante el año previo encontró una reducción del 40% en las hospitalizaciones y un descenso significativo en las visitas a urgencias o al centro de salud, subrayando que la selección de pacientes (más graves y con más exacerbaciones previas) puede ser clave para que los resultados sean beneficiosos. Recientemente, nuestro grupo ha publicado los resultados de un estudio aleatorizado simple-ciego en el que 32 pacientes con frecuentes exacerbaciones fueron aleatorizados a tratamiento convencional o un programa específico, basado en la educación, maximizar el tratamiento preventivo y control clínico frecuente<sup>50</sup>. El número de exacerbaciones disminuyó en ambos grupos, pero las hospitalizaciones se redujeron de forma significativa un 73% y los días de estancia hospitalaria disminuyeron un 77% en el grupo sometido al programa específico, mientras que prácticamente se doblaron en el grupo de tratamiento convencional. Otros autores han fracasado con los programas educativos cuando no hicieron selección de pacientes.

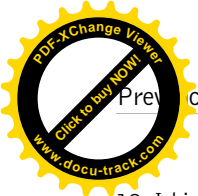
## Conclusiones

Las exacerbaciones de la EPOC tienen un fuerte impacto sobre la evolución de la enfermedad. A medida que aumenta la frecuencia y gravedad de estos episodios las consecuencias en términos de morbimortalidad son peores. Es por ello que evitar la aparición de la agudización o en última instancia reducir su gravedad deben ser objetivos terapéuticos prioritarios. La fisiopatología de la exacerbación permite identificar distintas aproximaciones terapéuticas, tanto farmacológicas como no farmacológicas, capaces de reducir el impacto de la agudización. Afortunadamente, los mecanismos de prevención no son excluyentes, por lo que una aproximación integral puede ofrecer muy buenos resultados.

## BIBLIOGRAFÍA:

1. Soler-Cataluña JJ. El papel de las exacerbaciones en la historia natural de la EPOC. Arch Bronconeumol 2007; 43:55-58.
2. O'Donnell DE, Parker CM. COPD exacerbations. Pathophysiology. Thorax 2006 ; 61 :354-361.
3. Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RW, Cates CJ. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev. 2006;25 (1):CD002733.

4. Schembri S, Morant S, Winter JH, MacDonald TM. Influenza but not pneumococcal vaccination protects against all-cause mortality in patients with COPD. Thorax 2009; 64: 567-72.
5. Dear KBG, Andrews RR, Holden J, Tatham DP. Vaccines for preventing pneumococcal infections in adults. Cochrane Database Syst Rev 2003; 4:CD000422.
6. Alfageme I, Vazquez R, Reyes N, et al. Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. Thorax 2006; 61: 189-95
7. Rosell A, Monsó E, Soler N, et al. Microbiologic determinants of exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. Arch Intern Med 2005; 165: 891-7.
8. Donaldson GC, Seemungal TAR, Bhowmik A, et al. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 2002; 57:847-852.
9. Wilson R, Allegar L, Huchon G, et al. Short-term and Long-term outcomes of moxifloxacin compared to standard antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis. Chest 2004; 125:953-964.
10. Alsaeedi 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.
11. Van der Valk P, Monnikhof E, van der Pol J, et al. Effect of discontinuation of inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease. The COPE study. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166:1358-63.
12. Wouters EF, Postma DS, Fokkens B, et al. Withdrawal of fluticasone propionate from combined salmeterol/fluticasone treatment in patients with COPD causes immediate and sustained disease deterioration: a randomised controlled trial. Thorax 2005; 60:480-7.
13. Calverley PMA, Sanchez-Toril F, McIvor A, Teichmann P, Bredenoeker D, Fabbri LM. Effect of 1-year treatment with roflumilast in severe chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2007; 176:154-61.
14. Fabbri LM, Calverley PMA, Izquierdo-Alonso JL, et al. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials. Lancet 2009; 374:695-703.
15. Clancy R, Cripps A, Murree-Allen K, et al. Oral immunisation with killed Haemophilus influenzae for protection against acute bronchitis in chronic obstructive lung disease. Lancet 1985 ; 1395-97.
16. Tandon MK, Phillips M, Waterer G, Dunkley M, Commans P, Clancy R. Oral immunotherapy with inactivated NTHi reduces severity of acute exacerbations in severe COPD. Chest 2009 ; DOI 10.1378/chest.09-1382.
17. Peckham DG. Macrolide antibiotics and cystic fibrosis. Thorax 2002 ; 57 :189-90



18. Ishizawa K, Suzuki T, Yamaya M, et al. Erythromycin increases bactericidal activity of surface liquid in human airway epithelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2005 ; 289 : L565-73.
19. Seemungal TAR, Wilkinson TMA, Hurst JR, Perera WR, Sapsford RJ, Wedzicha JA. Long-term erythromycin therapy is associated with decreased chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2008 ; 178 : 1139-47.
20. Suzuki T, Yanai M, Yamaya M, et al. Erythromycin and common cold in COPD. *Chest* 2001 ; 120 :730-3.
21. Rennard SI, Anderson W, ZuWallack R, et al. Use of long-acting inhaled beta2-adrenergic agonist, salmeterol xinafoate, in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1087-92.
22. Mahler DA, Donohue JF, Barbee RA, et al. Efficacy of salmeterol xinafoate in the treatment of COPD. *Chest* 1999; 115:957-65.
23. Aalbers R, Ayres J, Backer V, et al. Formoterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, controlled, 3-months trial. *Eur Respir J* 2002; 19:936-43.
24. Calverley PM, Boonsawat W, Cseke Z, Zhong N, Peterson S, Olsson H. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 22:912-9.
25. Szafransky W, Cukier A, Ramirez A, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol and formoterol in chronic obstructive pulmonary diseases. *Eur Respir J* 2003; 22:912-18.
26. Puhan MA, Bachmann LM, Kleijnen J, ter Riet G, Kessels AG. Inhaled drugs to reduce exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a net-work meta-analysis. *BCM Medicine* 2009; 7:2
27. Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA, Ram FSF. Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Thorax* 2006; 61:854-62.
28. Halpin D, Menjoge S, Viel K. Patient-level pooled analysis of the effect of tiotropium on COPD exacerbations and related hospitalisations. *Prim Care Resp J* 2009; 18:106-13.
29. Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008; 359:1543-54.
30. Aaron SD, Vandemheen KL, Fergusson D, et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 2007; 146: 545-555.
31. Vogelmeier C, Kardos P, Harari S, Gans SJM, Stenglein S, Thirlwell J. Formoterol mono- and combination therapy with tiotropium in patients with COPD: A 6-months study. *Respir Med* 2008; 102: 1511-20.
32. Nannini L, Cates CJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long acting beta-agonist in one inhaler for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 3:CD003784.
33. Rodrigo GJ, Castro-Rodríguez JA, Plaza V. Safety and efficacy of combined long-acting  $\beta$ -agonists and inhaled corticosteroids vs long-acting-agonist monotherapy for stable COPD. *Chest* 2009;136:1029-1038.
34. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 775-89.
35. Welte T, Miravittles M, Hernandez P, et al. Efficacy and tolerability of budesonide/formoterol added to tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180:741-50.
36. Poole PJ, Black PN. Mucolytic agents for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3: CD001287.
37. Decramer M, Rutten-van Molken M, Dekhuijzen PN, et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study. BRONCUS): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 365:1552-60.
38. Zheng JP, Kang J, Huang SG, et al. Effect of carbocisteine on acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE study): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2008; 371: 2013-18.
39. Niewoehner De, Lokhnygina Y, Rice K, et al. Risk indexes for exacerbations and hospitalizations due to COPD. *Chest* 2007; 131:20-8
40. Wanning X, Collet JP, Shapiro S, et al. Independent effect of depression and anxiety on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations and hospitalizations. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178:913-20.
41. Mancini GB, Etminan M, Zhang B, et al. Reduction of morbidity and mortality by statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:2554-60.
42. Dransfield MT, Rowe SM, Johnson JE, Bailey WC, Gerald LB. Use of  $\beta$  blockers and the risk of death in hospitalised patients with acute exacerbations of COPD. *Thorax* 2008; 63:301-5.
43. Griffiths TL, Burr ML, Cambell IA, et al. Results at 1 year of multidisciplinary pulmonary rehabilitation: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 355:362-368.
44. Puhan M, Scharplatz M, Troosters T, Walters EH, Seturer J. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (1): CD005305.
45. Garcia-Aymerich J, Ferrero E, Felez MA, et al. Risk factors of re-admission to hospital for a COPD exacerbation: a prospective study. *Thorax* 2003; 58:100-5.
46. 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.
47. Washko GR, Fan VC, Ramsey SD, et al. The effect of lung volume reduction surgery on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 177: 164-9.
48. Monninkhof E, Van der Valk P, Van der Palen J, Van Herwaarden C, Partridge MR, Ziehlhous G. Self-management education for patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Thorax* 2003; 58: 394-8.
49. Bourbeau J, Julien M, Maltais F, et al. Reduction of hospital utilization in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 2003; 163: 585-591.
50. Soler JJ, Martínez MA, Román P, Orero R, Terrazas S, Martínez-Pechuan A. Eficacia de un programa específico para pacientes con EPOC que presentan frecuentes exacerbaciones. *Arch Bronconeumol* 2006; 42 (10):501-508.