



ARCHIVOS DE BRONCONEUMOLOGIA

www.archbronconeumol.org



Comorbilidad infecciosa en la EPOC

Rafael Zalacain Jorge* y Ainhoa Gómez Bonilla

Servicio de Neumología, Hospital de Cruces, Baracaldo, Bizkaia, España

RESUMEN

Palabras clave:

Agudizaciones infecciosas
Bacterias
Virus
Neumonía

La infección respiratoria es la comorbilidad infecciosa más frecuente y característica de los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Esta infección respiratoria origina 2 cuadros clínicos. El primero y más común se asociaría a una agudización, aunque no todas las agudizaciones son de causa infecciosa; su porcentaje estaría entre el 50 y el 70% de estos procesos. El segundo cuadro clínico correspondería a la presencia de una neumonía, ya que, como se sabe, la EPOC es la comorbilidad más frecuente asociada al desarrollo de una neumonía.

De los agentes infecciosos causantes de agudizaciones, el 50-60% de los casos corresponderían a bacterias, que son los microorganismos que más se han estudiado y cuyo papel con las últimas investigaciones cada día es más notorio. Dentro de las bacterias habría que destacar el hecho que cada vez se están aislando en agudizaciones un número mayor de casos de *Pseudomonas aeruginosa* y microorganismos más agresivos. Un segundo grupo que causa agudizaciones infecciosas serían los virus, que parece que pueden tener un papel relevante en estos procesos, aunque menos determinante que el de las bacterias. En muchos casos pueden predisponer a una infección bacteriana posterior.

La neumonía comunitaria (NAC) es una entidad muy común en pacientes con EPOC y es conocido que entre el 25 y el 50% de los pacientes que ingresan con una NAC tienen una EPOC. Pese a ello, la EPOC no se ha considerado un factor de riesgo de mala evolución en los pacientes con NAC, como quedó demostrado en el Pneumonia Severity Index, en el que la EPOC no estaba entre las comorbilidades asociadas a mortalidad a los 30 días. Aunque recientemente ha habido algunos estudios que sí la asociaban a una mayor mortalidad, este hecho todavía es cuestionable y esta posible mejor evolución podría deberse al empleo de corticoides sistémicos en la gran mayoría de estos cuadros.

© 2009 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Infectious comorbidity in COPD

ABSTRACT

Keywords:

Infectious exacerbations
Bacteria
Virus
Pneumonia

Respiratory infection is the most frequent and characteristic infectious comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and can lead to two clinical scenarios. The first and most common is exacerbation, although not all exacerbations are caused by infections, which account for 50-70% of these processes. The second scenario is pneumonia, since COPD is the most frequent comorbidity associated with the development of pneumonia.

Of the infectious agents causing exacerbations, 50-60% of cases correspond to bacteria, which are the most widely studied microorganisms and whose role is becoming increasingly notorious. Among bacteria, a greater number of *Pseudomonas aeruginosa* and more aggressive microorganisms are being isolated in exacerbations. A second cause of infectious exacerbations are viruses, which seem to play an important role in these processes, although less so than bacteria. Viral infections seem to predispose many patients to a subsequent bacterial infection.

Community-acquired pneumonia (CAP) is highly common in patients with COPD and between 25 and 50% of patients hospitalized with this diagnosis have COPD. Nevertheless, COPD has not been considered as a risk factor for poor outcome in patients with CAP and the Pneumonia Severity Index (PSI) showed that COPD was not among the comorbidities associated with mortality at 30 days. Although some studies have recently associated COPD with increased mortality, this association is questionable and the possible improved outcome could be due to the use of systemic corticosteroids in most patients with COPD.

© 2009 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rafael.zalacainjorge@osakidetza.net (R. Zalacain).

Introducción

Si hay algún tipo de infección que sea frecuente y característica en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), evidentemente, esa es la infección respiratoria. La infección respiratoria se asocia de forma clásica en estos pacientes a la presencia de una agudización, aunque, como se sabe bien, no todas las agudizaciones son de causa infecciosa, sino que, en estos momentos, la cifra estaría entre el 50 y el 70%. Aparte de la etiología infecciosa, hay también otras causas. En un estudio multicéntrico realizado en 1.016 pacientes con EPOC grave, los cuales requirieron ingreso hospitalario, se observó que la etiología infecciosa representó el 51% de los casos; el fallo cardíaco fue la segunda causa, con el 26%, y no se encontró ninguna causa en el 30% de los casos², aunque en este último grupo, de los no filiados, algunos incluyen como causa posible la polución ambiental, que podría representar el 10% de los casos³. De las agudizaciones infecciosas, el 50-60% de los casos correspondería a etiología bacteriana; un 25-40% se deberían a virus, y entre el 5 y el 10%, a microorganismos atípicos⁴⁻⁶ (tabla 1). Pero las infecciones respiratorias en estos pacientes no se reducen únicamente a estos cuadros etiquetados como agudizaciones, sino que también son frecuentes las debidas a neumonías. La EPOC es una comorbilidad frecuente asociada al desarrollo de una neumonía y es la enfermedad más común en pacientes hospitalizados con una neumonía adquirida en la comunidad (NAC), con cifras que oscilan entre el 25 y el 50%^{7,8}.

Infección respiratoria bacteriana como causa de agudizaciones

De los agentes infecciosos causantes de agudizaciones, los más importantes en número son las bacterias, los cuales asimismo son los microorganismos que más se han estudiado. El papel de las bacterias en las agudizaciones de los pacientes con EPOC ha sido y es, en el momento actual, un tema polémico y todavía no del todo perfectamente conocido, pese a todo lo que se ha estudiado y se sigue estudiando acerca de este asunto. Aunque en tiempos pasados a las bacterias no se les prestó mucha importancia⁹, esto no ocurre así en la actualidad, y la asociación agudización-infección bacteriana se ha visto y documentado con técnicas de alta fiabilidad en muchos estudios. Asimismo, se ha podido ver la enorme importancia que tienen las agudizaciones y, con ello, la etiología bacteriana en la evolución y el pronóstico de la EPOC.

En los últimos años, se han descrito nuevas líneas de investigación, que apoyan el papel de las bacterias en estos cuadros, y que podríamos resumir en las siguientes: a) microorganismos bacterianos se han aislado en concentraciones significativas de muestras broncoscópicas obtenidas durante las agudizaciones; b) la adquisición de nuevas cepas de bacterias en pacientes con EPOC se asocia con un aumento sustancial del riesgo de agudización; c) la inflamación neutrofílica de la vía aérea se asocia con el aislamiento de patógenos bacterianos en el esputo, y d) se ha demostrado una respuesta inmunitaria específica frente a cepas de bacterias aisladas del esputo durante las agudizaciones¹⁰.

Se podría afirmar que una causa infecciosa puede estar presente en la gran mayoría de estos cuadros y es que, en cuanto se emplean más técnicas diagnósticas microbiológicas de alta fiabilidad, se consigue un número mayor de casos con diagnóstico etiológico infeccioso de certeza. En un estudio llevado a cabo en 50 casos con EPOC grave –que requirieron ventilación mecánica y en los que se emplearon cultivos cuantitativos de aspirado traqueal, cepillado bacteriológico y lavado broncoalveolar, así como análisis serológico para virus y microorganismos atípicos–, se consiguió un diagnóstico etiológico infeccioso en el 72% de ellos¹¹. En otro estudio en el que se incluyó a 64 pacientes con EPOC hospitalizados por una agudización, en el que se emplearon cultivos cuantitativos de esputo y técnicas de reacción en cadena de la polimerasa para detectar el virus, la causa fue infecciosa en el 78% de los casos¹².

Tabla 1

Microorganismos causantes de agudización de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Microorganismo	Porcentaje
<i>Haemophilus influenzae</i>	40-60
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	20-30
<i>Moraxella catarrhalis</i>	5-10
Enterobacterias	3-10
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1-10
Atípicos	5-10
Virus	25-40

Tipos de bacterias causantes de agudizaciones

Entre la etiología bacteriana, *Haemophilus influenzae* es la bacteria más común causante de agudizaciones, entre el 40 y el 60% de los casos, seguida de *Streptococcus pneumoniae* y *Moraxella catarrhalis*, con importancia creciente para enterobacterias y, sobre todo, para microorganismos más agresivos, como *Pseudomonas aeruginosa*.

Para conseguir averiguar la presencia de bacterias en estos procesos, se han realizado múltiples estudios, en la gran mayoría de los cuales se ha empleado el cultivo de esputo, que es una técnica poco fiable porque se contamina fácilmente con la flora orofaríngea. La utilización de los criterios de Murray y Washington¹³, que determinan con mayor certeza las muestras provenientes de las vías respiratorias inferiores, puede dar un valor mayor a los resultados del cultivo de esputo, siempre que se acompañe de escasas células epiteliales y abundantes leucocitos. En series de pacientes con EPOC en las que emplea el cultivo de esputo, en muestras de buena calidad, se han conseguido alrededor del 50% de positividad, siendo *H. influenzae* el microorganismo hallado en mayor número de casos, seguido de *S. pneumoniae* y *M. catarrhalis*¹⁴⁻¹⁶.

Más recientemente se han publicado algunos estudios en los que se realizan cultivos cuantitativos de esputo, con lo que las muestras tendrían una fiabilidad mayor, aunque el procesamiento es más laborioso. En un estudio realizado en 118 pacientes con una agudización en la que se emplearon cultivos cuantitativos (positivo $\geq 10^7$ unidades formadoras de colonias [ufc] por mililitro), el 59% de las muestras fueron positivas, siendo *H. influenzae* y *S. pneumoniae* los más frecuentes¹⁷.

Para obviar las limitaciones del esputo, en varios estudios epidemiológicos se han empleado diferentes técnicas invasivas, como la punción transtraqueal (PTT) y técnicas broncoscópicas, fundamentalmente el cepillado bacteriológico con catéter protegido (CBCP).

Las series en que se empleó la PTT datan de los años 1970-1980, y aunque se les podría dar más valor que a las que utilizan el esputo, sus resultados hay que tomarlos con cautela, debido a que este procedimiento tiene el inconveniente de su falta de especificidad, si no se emplean cultivos cuantitativos. Los resultados de las 3 series más conocidas oscilan entre el 78 y 100% de positividad, aunque el número de casos incluidos en ellas fue pequeño. *H. influenzae* y *S. pneumoniae* fueron las bacterias que se hallaron en un número de casos mayor¹⁸⁻²⁰.

De entre las técnicas broncoscópicas, la que más se ha utilizado es el CBCP. Con esta técnica, que permite hacer cultivos cuantitativos, se consideró un resultado positivo cuando se aislaban un número de ufc/ml $\geq 10^3$, aunque algún estudio más reciente lo ha considerado con $\geq 10^2$ ufc/ml²¹.

Los resultados con la utilización de esta técnica se muestran en la tabla 2 y las positividad de las diferentes series^{11,21,22-27} oscilaron entre el 45 y el 100% de los casos. Los datos microbiológicos de ésta son algo dispares, pero se ve nuevamente que *H. influenzae* es el agente etiológico más común causante de exacerbación y en segundo lugar estaría *S. pneumoniae*.

De estos estudios en los que se emplea el CBCP, es destacable también el hecho que los bacilos gramnegativos, excluido *H. influen-*

Tabla 2

Microorganismos en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica agudizados empleando el CBCP

Autor	N.º de casos	Positivos (%)	Microorganismos (más frecuentes)
Monsó et al ²⁵	29	15 (52)	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>
Zalacain et al ²⁶	12	8 (67)	<i>Haemophilus influenzae</i> Bacterias gramnegativas
Fagon et al ²³	54	27 (50)	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>
Soler et al ¹¹	50	36 (72)	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Streptococcus viridans</i>
Pela et al ²⁷	36	18 (50)	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus alfa hemolyticus</i>
Martínez et al ²⁴	20	15 (75)	<i>Streptococcus viridans</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>
Pollock et al ²²	11	11 (100)	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Soler et al ²¹	40	18 (45)	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>

CBCP: cepillado bacteriológico con catéter protegido.

zae, aparecen en una proporción que oscilaría entre el 15 y el 20% en pacientes que tienen una agudización, que requeriría ventilación mecánica^{11,23}, llegando hasta el 30% en los casos que tienen básicamente una obstrucción bronquial más grave (volumen espiratorio forzado en el primer segundo [FEV₁] < 50%)²⁶.

Factores de riesgo para tener una etiología bacteriana

Ha habido varios estudios que han querido buscar factores predisponentes para tener una agudización causada por bacterias, reflejada por el hallazgo de un microorganismo potencialmente patógeno en una muestra respiratoria, preferentemente el cultivo de esputo. En una serie realizada en 90 pacientes con agudización, el cultivo de esputo fue positivo en 39 (43%) pacientes, y en el análisis multivariado efectuado se vio que las agudizaciones bacterianas eran más prevalentes en los fumadores activos, en los que realizaban mal las maniobras para el tratamiento inhalado y en los que tenían una obstrucción bronquial mayor²⁸. En otro estudio realizado en 171 pacientes, el cultivo de esputo fue positivo en 85 (50%) pacientes y el único factor que se asoció a etiología bacteriana fue el grado de obstrucción bronquial, siendo mayor el número de casos, entre los que tenían una obstrucción bronquial grave²⁹. En un estudio reciente realizado en 530 agudizaciones en las que se practicó cultivo de esputo, se aisló alguna bacteria en 171 (32%) pacientes y en los casos en que la obstrucción fue muy grave (FEV₁ < 30%), el cultivo bacteriano fue positivo en el 40,4% de los casos frente al 28,2% en los que tenían una obstrucción bronquial menor (FEV₁ ≥ 30%)³⁰. En otro estudio en el que se emplean cultivos cuantitativos de esputo, en 118 pacientes el cultivo bacteriano fue positivo en el 59%, y los factores asociados a bacterias fueron un FEV₁ < 50% y la oxigenoterapia crónica domiciliaria¹⁷.

Parece evidente que cuanto mayor es el grado de obstrucción bronquial, mayores son las posibilidades de tener una agudización originada por bacterias. Pero además, se ha visto que cuanto mayor es la obstrucción bronquial, hay una probabilidad mayor de aislar en muestras respiratorias bacterias más agresivas, como enterobacterias, *P. aeruginosa* e incluso bacterias multirresistentes. Estos hallazgos podrían estar en relación con el hecho que los pacientes con un deterioro funcional mayor, por el hecho de ser tratados con más frecuencia con antibióticos o con corticoides sistémicos, pueden tener enterobacterias y *P. aeruginosa* en un número mayor^{11,16,23}. En un estudio con 94 pacientes con agudización, de los que 30 tenían un FEV₁ ≥ 50%; otros 30, entre 35 y 50%, y 34 tenían un FEV₁ < 35%, se vio que las enterobacterias y *P. aeruginosa* eran las bacterias predominantes en los casos con una obstrucción bronquial mayor¹⁶. En otro estudio

se ha visto que los individuos con un FEV₁ < 50% tienen un riesgo 6 veces mayor de tener un cuadro producido por *P. aeruginosa* que los que tienen un FEV₁ > 50%³¹.

Esto tiene una gran importancia práctica con vistas al tratamiento antibiótico a administrar, ya que en los pacientes con un FEV₁ < 50%, aparte de las 3 bacterias más comunes causantes de agudización, *H. influenzae*, *S. pneumoniae* y *M. catarrhalis*, hay que tener en cuenta a las enterobacterias y a *P. aeruginosa*. Esta última bacteria está aumentando de forma considerable su incidencia y se han intentado buscar factores de riesgo específicos para ella. Entre estos factores tendríamos la obstrucción bronquial grave y la toma previa de antibióticos, que estaría en relación con el número de agudizaciones del paciente²⁸. En pacientes con obstrucción bronquial grave, que presentan una agudización grave, *P. aeruginosa* puede originar hasta el 30% de los casos^{11,32}.

El problema cada vez es mayor, porque en pacientes con agudización grave, y especialmente los que requieren ventilación mecánica, se están aislando bacterias más agresivas, como *Stenotrophomonas maltophilia*, *Acinetobacter baumannii*, con importantes problemas de resistencia a los diferentes antibióticos, así como incluso *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina. Este tipo de bacterias, incluida *P. aeruginosa*, se trataron en un estudio sobre agudizaciones que requirieron intubación y ventilación mecánica, y a todos los pacientes se les practicó aspirado traqueal cuantitativo. Se incluyeron 75 aislamientos de este tipo de bacterias que representaron el 24% de todos los hallazgos bacterianos. Los factores de riesgo para hallar estos microorganismos fueron el tratamiento antibiótico previo y la intubación previa³³.

Infección respiratoria viral como causa de agudizaciones

Dentro de los diferentes agentes infecciosos, los virus parecen tener también un papel relevante como causantes de agudizaciones en estos pacientes¹. Clásicamente se ha dicho que pueden ser los causantes de entre el 25 y el 40% de los casos, aunque, usando una combinación de cultivos, técnicas serológicas y de PCR, se ha visto que pueden llegar a originar entre la mitad y dos terceras partes de las agudizaciones y que en un 25% de los casos hay una infección combinada de bacterias y virus³⁴. Se ha demostrado que, en las agudizaciones de la EPOC, el daño epitelial generado por una infección viral, si ésta es primaria, condiciona en muchos casos la subsecuente aparición de infección bacteriana^{6,34}.

Con todo, es difícil precisar la proporción de agudizaciones causadas por virus, ya que si nos basamos en los resultados de los cultivos, la proporción será bajísima, dada la poca rentabilidad de estas técnicas, mientras que si los resultados se obtienen a partir de técnicas de PCR, la proporción puede ser exageradamente elevada, porque con estas técnicas se detectan virus en el 15% de los pacientes EPOC en fase de estabilidad, por lo que su hallazgo en caso de agudización puede ser cuestionable, en cuanto a que realmente sean la causa de ella^{12,35}.

Hay muchos virus causantes de estos cuadros. Los datos clínicos no sirven para orientarnos sobre una posible etiología viral. Los virus más comunes asociados con agudizaciones son los rinovirus, que pueden llegar a aislarse hasta en el 60-65% de los casos en que participa algún virus. Estos rinovirus se darían fundamentalmente en agudizaciones leves, ya que en los casos más graves que requieren hospitalización el virus influenza parece el más común. Otros virus que se asocian a estos cuadros son el virus respiratorio sincitial y los metaneumovirus^{1,34,35}.

Microorganismos atípicos como causa de agudizaciones

A los denominados microorganismos atípicos, clásicamente se les ha atribuido ser la causa de entre el 5 y el 10% de las agudizaciones¹. Su incidencia real es bastante desconocida, ya que en la práctica clí-

nica habitual no se buscan nunca y en los estudios en los que se han buscado, a partir de técnicas como la serología, sus cifras han sido muy bajas, alrededor del 3-5%, y al utilizar otras más novedosas, como la PCR, en algún caso han llegado al 15%, pero en otros estudios no se ha detectado ningún caso^{36,37}. De todos los microorganismos atípicos, el que más se ha estudiado ha sido *Chlamydia pneumoniae*, que se creyó que era un patógeno que podía tener una gran relevancia en la patogenia, así como en la evolución de la EPOC³⁶. De los diferentes agentes atípicos, *C. pneumoniae* es el que con más frecuencia causa agudizaciones, sin tener ningún dato clínico diferenciador y, asimismo, se ha visto que está presente en el 15-30% de los pacientes con EPOC cuando están en fase de estabilidad^{38,39}. Pero el hallazgo de estar permanentemente infectado con este patógeno no se asocia a un estímulo inflamatorio mayor, ni tampoco a un deterioro mayor de la función pulmonar, por lo que en el momento actual el papel de este microorganismo en la patogenia y la evolución de la EPOC es muy poco relevante^{40,41}.

Los otros microorganismos atípicos, como *Mycoplasma pneumoniae* y *Coxiella burnetii*, son excepcionales en estos pacientes y se suelen dar fundamentalmente en individuos con importante alteración funcional^{42,44}.

En este grupo, también se podrían incluir a las *Legionella*. En la bibliografía tan sólo hay un artículo que ha buscado a estos agentes como causa de agudizaciones⁴⁵. Fue un estudio en que se incluyeron 240 agudizaciones que requirieron ingreso, y en que únicamente se emplearon métodos serológicos para la búsqueda de microorganismos, tanto los atípicos como los clásicos. Se testaron anticuerpos para 41 serogrupos de *Legionella* y se vio que hubo infección por algún tipo de *Legionella* en 40 casos (16,7%), de los que 9 (4% del total) eran *Legionella pneumophila* serogrupo 1, y en el 65% de estos aislamientos se detectó otro patógeno adicional. Con estos datos, los autores recomendaban que se cubrieran a las *Legionella* a la hora de administrar un antibiótico en los pacientes con agudización, pero evidentemente se trata de un único estudio, en el que además el papel que desempeñan estas *Legionella* es bastante cuestionable y cuyos resultados no se han dado en otros estudios sobre series de este tipo de pacientes.

Neumonía en pacientes con EPOC

Como ya se ha comentado, la EPOC es una de las enfermedades más frecuentes asociada al desarrollo de una neumonía y es la enfermedad más común en pacientes hospitalizados con una NAC, con cifras que oscilan entre el 25 y el 50%^{7,8}, siendo también la comorbilidad más común entre las NAC que ingresan en una unidad de cuidados intensivos (UCI)⁴⁶.

Clásicamente se ha considerado a la EPOC como un factor de riesgo para desarrollar neumonía, pero últimamente se ha descrito que los pacientes con EPOC que toman corticoides inhalados tienen aún un riesgo mayor de tener neumonías. Esto se ha visto en un estudio en el que se han incluido más de 6.000 pacientes con EPOC, seguidos durante 3 años, en el que se formaron 4 grupos en función de la medicación administrada (placebo, salmeterol, fluticasona y combinación salmeterol-fluticasona). La probabilidad de tener una neumonía en los 3 años fue del 12,3% en el grupo placebo, del 13,3% en el grupo de salmeterol, del 18,3% en el grupo de fluticasona y del 19,6% en el grupo combinación, y la diferencia fue significativa ($p < 0,001$) entre los grupos con corticoides inhalados y el placebo⁴⁷. Este hallazgo fue muy llamativo ya que es bien conocido que los corticoides inhalados disminuyen el número de agudizaciones⁴⁸ y no se esperaba que iban a aumentar el número de neumonías. Con todo, el diagnóstico de neumonía en este estudio es bastante cuestionable, ya que no queda claro si hubo confirmación radiológica de las neumonías, algo que es estrictamente necesario para el diagnóstico. Pese a que hubo más número de neumonías, el aumento de éstas no se asoció a un incremento en el número de muertes.

Tabla 3

Series de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica con neumonía comunitaria (NAC)

Autor	N.º de casos	Microorganismos (más frecuentes)	Fallecidos (%)
Torres et al ⁵⁰	124	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Haemophilus influenzae</i>	8
Pifarré et al ⁵¹	132	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i> Bacilos gramnegativos	13
Ruiz de Oña et al ⁵²	43	-	18,6
Restrepo et al ⁵³	215	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Haemophilus influenzae</i>	10,6 (a los 30 días)
Rello et al ⁵⁴	176 (NAC en UCI)	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Haemophilus influenzae</i>	30,1

UCI: unidad de cuidados intensivos.

Lo que sí parece evidente es que las NAC en estos pacientes son más agresivas que las agudizaciones sin neumonía, como se ha demostrado en un estudio en el que se han comparado ambos procesos, donde las NAC tuvieron un comienzo de los síntomas más brusco, una gravedad mayor con más ingresos en UCI, una estancia hospitalaria mayor y una mortalidad más alta⁴⁹.

Como se muestra en la tabla 3, han sido pocas las series publicadas que se refieran únicamente a pacientes con EPOC y NAC, y la mayoría las han realizado grupos de España⁵⁰⁻⁵⁴. En un estudio de 124 casos con un FEV₁ medio de 40%, el diagnóstico se consiguió en el 59% de los casos, en los que *S. pneumoniae* fue el microorganismo hallado en un número de casos mayor, seguido a gran diferencia por *C. pneumoniae* y *H. influenzae*, siendo la mortalidad del 8%⁵⁰. En otro estudio realizado en 707 pacientes con NAC, de los que 132 tenían EPOC, se hizo una comparación entre pacientes con y sin EPOC. La presentación clínica fue más grave en los pacientes con EPOC, la etiología fue muy similar, y *S. pneumoniae* fue el microorganismo más frecuente en ambos grupos, sin haber apenas diferencias en el resto de patógenos. La mortalidad fue ligeramente superior en los pacientes con EPOC (el 13 frente al 8%), pero la diferencia no fue significativa⁵¹. En otro estudio en el que se compararon 43 pacientes con NAC y EPOC, frente a 86 con NAC sin EPOC, la mortalidad nuevamente fue superior en los primeros (el 18,6 frente al 10,7%), pero la diferencia tampoco fue significativa⁵².

El hecho es que, a pesar de ser un factor para tener neumonía, la EPOC no se ha considerado un factor de riesgo de mala evolución en los pacientes con NAC. En el famoso estudio del que se derivó la escala de Fine, y en el que se evaluó la mortalidad de pacientes con NAC a los 30 días, se incluyeron 5 comorbilidades (enfermedad cardiovascular, neoplásica, cerebrovascular, renal y hepática) asociadas a mortalidad y, entre ellas, no estaba incluida la EPOC⁵⁵. Recientemente, se han publicado 2 estudios en que la EPOC se asociaba a una mortalidad mayor en pacientes con NAC. En el primero de ellos con 744 pacientes, de los que 215 tenían EPOC, se hacía un estudio comparativo entre los 2 grupos, con y sin EPOC, y se comparó la mortalidad a los 30 y los 90 días, la cual fue mayor en los pacientes con EPOC, el 10,6 frente al 8,7% ($p = 0,4$) a los 30 días y el 18,6 frente al 11,7% ($p = 0,013$) a los 90 días⁵³. En otro estudio realizado en 428 pacientes con NAC que ingresaron en la UCI, de los que 176 eran EPOC, la mortalidad fue superior en los EPOC, el 30,1 frente al 21,4% ($p = 0,05$)⁵⁴. Pero estos 2 últimos estudios tienen sus limitaciones. El primero de ellos es un estudio retrospectivo y el segundo es un análisis retrospectivo de datos recogidos de forma prospectiva. Además, en ninguno de los 2 estudios había datos espirométricos previos para confirmar el diagnóstico de EPOC y es que, a lo mejor, la mayor mortalidad referida se podía restringir a los pacientes con alteración fun-

cional más grave (FEV₁ < 30%). Finalmente, no se comenta en ninguno de los 2 estudios si fueron tratados o no con corticoides sistémicos, ya que es conocido que el tratamiento con corticoides puede mejorar el pronóstico en los pacientes con NAC grave, y esa es una de las razones por las que clásicamente se ha dicho que la mortalidad era menor en los pacientes con EPOC que tenían una NAC, porque a la gran mayoría se les administraba corticoides⁵⁶. El hecho de tomar corticoides podría ser también la explicación de que la EPOC sea un factor asociado a un menor riesgo de fallo de tratamiento en pacientes con NAC⁵⁷.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores han declarado no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Sethi S, Murphy TF. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2008;359:2355-65.
- Connors AF, Dawson NV, Tomas C, Harreff FE, Desbiens N, Fulkerson WJ, et al. Outcomes following acute exacerbations of severe chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154:959-67.
- Sunyer J. Urban air pollution and chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2001;17:1024-32.
- Sapey E, Stockley RA. COPD exacerbations. *Aetiology. Thorax*. 2006;61:250-8.
- Sethi S. Infectious etiology of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest*. 2000;117:380S-5S.
- Morosini MI, Zalacain R, Úrculo J. Estado actual de las agudizaciones infecciosas de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Am Fam Phys*. 2007;14:46:55.
- Marrie JT, Durant H, Yates L. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization. 5-year prospective study. *Rev Infect Dis*. 1989;11:586-99.
- De Celis R, Torres A, Zalacain R, Aspa J, Blanquer J, Blanquer R, et al. Métodos de diagnóstico y tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad en España. *Med Clin (Barc)*. 2002;119:321-6.
- Tager I, Speizer FE. Role of infection in chronic bronchitis. *N Engl J Med*. 1975;292:563-71.
- Sethi S. Bacteria in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Phenomenon or epiphenomenon? *Proc Am Thorac Soc*. 2004;1:109-14.
- Soler N, Torres A, Ewig S, González J, Celis R, El-Ebiary M, et al. Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) requiring mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:1498-505.
- Papi A, Bellettato CM, Braccioni F, Romagnoli M, Casolari P, Caramori G, et al. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:1114-21.
- Murray PR, Washington JA. Microscopic and bacteriologic analysis of expectorated sputum. *Mayo Clinic Proc*. 1975;50:339-44.
- Ball P. Acute exacerbations of chronic bronchitis. *Curr Opin Infect Dis*. 2000;13:171-6.
- Stockley RA, O'Brien C, Pye A, Hill SL. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest*. 2000;117:1638-45.
- Eller J, Ede A, Schaberg T, Niederman MS, Mauch H, Lode H. Infective exacerbations of chronic bronchitis. Relation between bacteriologic etiology and lung function. *Chest*. 1998;113:1542-8.
- Roche N, Kouassi B, Rabbat A, Mounedji A, Lorut C, Houchon G. Yield of sputum microbiological examination in patients hospitalized for exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease with purulent sputum. *Respiration*. 2007;74:19-25.
- Bjerkestrand M, Digranes A, Schreiner A. Bacteriological findings in transtracheal aspirates from patients with chronic bronchitis and bronchiectasis. *Scand J Respir Dis*. 1975;56:201-7.
- Irwin RS, Erickson AD, Pratter MR, Corrao WM, Garrity FL, Myers JR, et al. Prediction of current cigarette smokers with chronic obstructive bronchitis. *J Infect Dis*. 1982;145:234-41.
- Irwin RS, Corrao WM, Erickson AD, Pratter MR, Garrity FL, Kaemmerlen JT. Characterization by transtracheal aspiration of the tracheobronchial microflora during acute exacerbations of chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis*. 1980;121(Suppl):150.
- Soler N, Agustí C, Angrill J, Puig de la Bellacasa J, Torres A. Bronchoscopic validation of the significance of sputum purulence in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2007;62:29-35.
- Pollock HM, Hawkins EL, Bonner JM, Sparkman T, Bass JB. Diagnosis of bacterial pulmonary infections with quantitative protected catheter cultures obtained during bronchoscopy. *J Clin Microbiol*. 1983;17:255-9.
- Fagon JY, Chastre J, Trouillet JL, Domart Y, Dombret MC, Bornet M, et al. Characterization of distal bronchial microflora during acute exacerbations of chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis*. 1990;142:1004-8.
- Martinez JA, Rodríguez E, Bastida T, Bugés J, Torres M. Quantitative study of the bronchial bacterial flora in acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest*. 1994;105:976.
- Monsó E, Ruiz J, Rosell A, Manterola J, Fiz J, Morera J, et al. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. A study of stable and exacerbated outpatients using the protected specimen brush. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152:1316-20.
- Zalacain R, Achótegui V, Pascal I, Camino J, Barrón J, Sobradillo V. El cepillado protegido bacteriológico en pacientes con EPOC severa. *Arch Bronconeumol*. 1997;33:16-9.
- Pela R, Marchesani FF, Agostinelli C, Staccioli D, Cecarini L, Bassotti C, et al. Airways microbial flora in COPD patients in stable and during exacerbations. A bronchoscopic investigation. *Monaldi Arch Chest Dis*. 1998;53:262-7.
- Monsó E, García-Aymerich J, Soler N, Ferrero E, Féléz, Antó JA. Bacterial infection in exacerbated COPD with changes in sputum characteristics. *Epidemiol Infect*. 2003;131:799-804.
- Groenewegen KH, Wouters EF. Bacterial infections in patients requiring admission for an acute exacerbation of COPD; a 1-year prospective study. *Respir Med*. 2003;97:770-7.
- Ko FWS, Ip M, Chan PKS, Fok JPC, Chan MCH, Ngai J, et al. A 1-year prospective study of the infectious etiology in patients hospitalized with acute exacerbations of COPD. *Chest*. 2007;131:44-52.
- Miravittles M, Espinosa C, Fernández-Laso E, Martos JA, Maldonado JA, Gallego M, et al. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. *Chest*. 1999;116:40-6.
- Nseir S, Ader F. Prevalence and outcome of severe chronic obstructive pulmonary disease exacerbations caused by multidrug-resistant bacteria. *Curr Opin Pulm Med*. 2008;14:95-100.
- Nseir S, Di Pompeo C, Cavesti B, Jozefowicz E, Nyunga M, Soubrier S, et al. Multiple-drug-resistant bacteria in patients with severe acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: Prevalence, risk factors and outcome. *Crit Care Med*. 2006;34:2959-66.
- Sykes A, Mallia P, Jonston SL. Diagnosis of pathogens in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2007;4:642-6.
- Seemungal T, Harper-Owen R, Bohmwik A, Moric I, Sanderson G, Message S, et al. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:1618-23.
- Blasi F. Atypical pathogens and respiratory tract infections. *Eur Respir J*. 2004;24:171-81.
- Diederer BMW, Van der Valk PDLPM, Kluytmans JAWJ, Peeters MF, Hendrix R. The role of atypical respiratory pathogens in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2007;30:240-4.
- Mogulkoc N, Karakurt S, Isalka B, Bayindir U, Celikel T, Korten V, et al. Acute purulent exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and *Chlamydia pneumoniae* infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:349-53.
- Blasi F, Damato S, Cosentini R, Tarsia P, Raccanelli R, Centanni S, et al. *Chlamydia pneumoniae* and chronic bronchitis: association with severity and bacterial clearance following treatment. *Thorax*. 2002;57:672-6.
- Droemann D, Rupp J, Goldmann T, Uhligh U, Branscheid D, Vollmer E, et al. Disparate innate immune responses to persistent and acute *Chlamydia pneumoniae* infection in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:791-7.
- Strachan DP, Carrington D, Mendall M, Butland BK, Yarnell JWG, Elwood P. *Chlamydia pneumoniae* serology, lung function decline, and treatment for respiratory disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:493-7.
- Smith CB, Golden CA, Kanner RE, Renzetti AD. Association of viral and *Mycoplasma pneumoniae* infections with acute respiratory illness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. 1980;121:225-32.
- Lieberman D, Lieberman D, Ben-Yaakov M, Shmarkov O, Gelfer Y, Varshavsky R, et al. Serological evidence of *Mycoplasma pneumoniae* infection in acute exacerbation of COPD. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2002;44:1-6.
- Okimoto N, Kibayashi T, Mimura K, Yamato K, Kurihara Y, Honda Y, et al. *Coxiella burnetii* and acute exacerbations/infections in patients with chronic lung disease. *Respirology*. 2007;12:619-21.
- Lieberman D, Lieberman D, Shmarkov O, Gelfer Y, Ben-Yaakov M, Lazarovich Z, et al. Serological evidence of *Legionella* species infection in acute exacerbation of COPD. *Eur Respir J*. 2002;19:392-7.
- Bodí M, Rodríguez A, Solé-Violán J, Gilavert MC, Garnacho J, Blanquer J, et al. Antibiotic prescription for community-acquired pneumonia in the intensive care unit. Impact of adherence to IDSA guidelines on survival. *Clin Infect Dis*. 2005;41:1709-16.
- Calverley PMA, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2007;356:775-89.
- Calverley PM. Reducing the frequency and severity of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2004;1:121-4.
- Lieberman D, Lieberman D, Gelfer Y, Varshavsky R, Dvoskin B, Leinonen M, et al. Pneumonic vs nonpneumonic acute exacerbations of COPD. *Chest*. 2002;122:1264-70.
- Torres A, Dorca J, Zalacain R, Bello S, El-Ebiary M, Molinos L, et al. Community-acquired pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154:1456-61.
- Pifarré R, Falguera M, Vicente-de-Vera C, Nogués A. Characteristics of community-acquired pneumonia in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2007;101:2139-44.

52. Ruiz de Oña JM, Gómez M, Celdrán J, Puente-Maestu L. Neumonía en el paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Niveles de gravedad y clases de riesgo. Arch Bronconeumol. 2003;39:101-5.
53. Restrepo MI, Mortensen EM, Pugh JA, Anzueto A. COPD is associated with increased mortality in patients with community-acquired pneumonia. Eur Respir J. 2006;28:346-51.
54. Rello J, Rodríguez A, Torres A, Roig J, Solé-Violán J, Garnacho J, et al. Implications of COPD in patients admitted to the intensive care unit by community-acquired pneumonia. Eur Respir J. 2006;27:1210-6.
55. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. N Engl J Med. 1997;336:243-50.
56. Torres A, Menéndez R. Mortality in COPD patients with community-acquired pneumonia: who is the third partner? Eur Respir J. 2006;28:262-3.
57. Menéndez R, Torres A, Zalacain R, Aspa J, Martín Villasclaras JJ, Borderías L, et al. Risk factors of treatment failure in community-acquired pneumonia: implications for disease outcome. Thorax. 2004;59:960-5.