

## Editorial

# Agudizaciones frecuentes o persistentes: identificando el problema real



## Frequent or Persistent Exacerbations: Identifying The Real Problem

Jose Luis Lopez-Campos<sup>a,b,\*</sup>, Carmen Calero-Acuña<sup>a,b</sup> y Eduardo Márquez-Martín<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Hospital Universitario Virgen del Rocío/Universidad de Sevilla, Sevilla, España  
<sup>b</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

Es bien conocido que las agudizaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) representan un problema de salud de primer orden dentro de la presentación clínica de la enfermedad. Las actuales guías clínicas reconocen al paciente con frecuentes agudizaciones como una presentación clínica relevante que precisa de una aproximación terapéutica concreta<sup>1</sup>.

Desde hace tiempo, los clínicos conocen que existen pacientes que tienen un mayor número de agudizaciones que otros. Sin embargo, la base para el concepto de agudizador frecuente recogido en las guías partió en gran medida del estudio *Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate End-points* (ECLIPSE). ECLIPSE es un gran estudio multicéntrico observacional de cohortes en el que se siguieron 2.164 pacientes con EPOC en tratamiento activo, 337 fumadores con función pulmonar normal y 245 nunca fumadores, durante 3 años. Con relación a las agudizaciones, los autores describieron su frecuencia de aparición y mostraron un grupo (12%) que tenían 2 o más agudizaciones todos los años a pesar del tratamiento activo, otro grupo (23%) que no tenía ninguna agudización de manera mantenida y un tercer grupo (65%) cuyo número de agudizaciones anuales era variable<sup>2</sup>. Este trabajo, además, identificó a la historia de agudizaciones previas como el mejor factor de riesgo aislado para predecir una agudización en el año siguiente, estableciendo así un patrón de comportamiento clínico de pacientes que eran proclives a tener agudizaciones y afianzando la noción de paciente agudizador.

Por tanto, para establecer el concepto actual de paciente agudizador se precisaron 3 años de seguimiento para identificar a un grupo de pacientes que persistían teniendo agudizaciones a pesar del tratamiento médico. Sin embargo, las actuales normativas han hecho una simplificación de este concepto, limitando la evaluación del número de agudizaciones al año previo<sup>1,3</sup>. No obstante, a la luz de los resultados de ECLIPSE, limitar el análisis del número de agudizaciones al año previo puede clasificar erróneamente a los pacientes en función del número de agudizaciones.

En este punto, es importante hacer la reflexión sobre los tratamientos y sus impactos sobre el número de agudizaciones.

Actualmente, disponemos de numerosos tratamientos que tienen la capacidad de reducir el número de agudizaciones<sup>4</sup> con una eficacia promedio similar. Por tanto, independientemente del debate sobre qué tratamiento podría ser más eficaz según el tipo de agudización<sup>5</sup>, el hecho de tener frecuentes agudizaciones durante el año previo no parece constituir un gran reto para el clínico, debido a que disponemos de diversos tratamientos eficaces para reducir las agudizaciones<sup>4</sup>.

El problema realmente relevante es el paciente que continúa teniendo agudizaciones a pesar de recibir un tratamiento médico adecuado, con una correcta técnica inhalatoria y una buena adherencia al tratamiento. Se debería por tanto definir al agudizador persistente como aquel paciente que continúa teniendo agudizaciones a pesar de estar recibiendo un tratamiento inhalado adecuado. Este grupo de pacientes, que en la cohorte ECLIPSE estaba representado por el 12% de los pacientes<sup>2</sup>, constituye un verdadero problema de salud por las implicaciones clínicas que tienen las agudizaciones en el curso clínico de la EPOC<sup>6</sup>, y un reto para el clínico al ser las agudizaciones un resultado clínico que debería mejorar con el tratamiento.

Consecuentemente, la aproximación diagnóstica del paciente agudizador persistente debe tener un abordaje sistemático que permita identificar las condiciones que están contribuyendo al mantenimiento de las agudizaciones, con objeto de poder seleccionar el mejor tratamiento preventivo posible. Por su complejidad, este estudio debe realizarse en el ámbito de la atención neumológica especializada. Sin ánimos de ser exhaustivos, este abordaje sistemático debe contemplar, al menos, los siguientes cuadros clínicos.

En primer lugar, es importante que el paciente evite las exposiciones de riesgo, como es el tabaco como factor de riesgo más importante, pero también otras posibles exposiciones, como la ocupacional. En este sentido, esta situación clínica debe ser una motivación más para ayudar al paciente a avanzar el proceso de deshabituación tabáquica para el que tenemos recomendaciones específicas<sup>1</sup>.

En segundo lugar, será necesario evaluar algunas comorbilidades respiratorias que pueden incidir en la aparición de agudizaciones. Entre estas, probablemente, la más importante sea la presencia de bronquiectasias. Las bronquiectasias en pacientes con EPOC se asocian con la frecuencia de las agudizaciones, el

\* Autor para correspondencia.  
Correo electrónico: [lcampos@separ.es](mailto:lcampos@separ.es) (J.L. Lopez-Campos).

aislamiento de un microorganismo potencialmente patógeno, una obstrucción respiratoria grave y la mortalidad<sup>7</sup>. Del mismo modo, la colonización o infección crónica de la vía aérea constituye otra causa de agudizaciones infecciosas. Por tanto, parece razonable recomendar la realización de una tomografía computarizada de alta resolución y un estudio de la microbiología del esputo como parte del estudio de estos pacientes. Finalmente, desde el punto de vista respiratorio, será necesario estudiar la posibilidad de la presencia de un síndrome de solapamiento con asma bronquial grave<sup>8</sup> que pueda precisar tratamientos específicos como la terapia biológica.

En tercer lugar, es necesario estudiar la presencia de algunas comorbilidades extrapulmonares que pueden estar asociadas a la aparición de agudizaciones y que pueden tener un tratamiento concreto. Entre estas, es necesario mencionar las enfermedades cardiológicas, por su relación obvia con la patología respiratoria, tanto fisiológicamente como en la expresión clínica de sus síntomas, que hace difícil en ocasiones separar los síntomas de una agudización de origen respiratorio o cardiológico. Además, en la EPOC, la presencia de enfermedad por reflujo gastroesofágico se asocia con un aumento de los síntomas respiratorios, peor calidad de vida y aumento de la frecuencia de las exacerbaciones<sup>9</sup>. A pesar de la eficacia controvertida de los inhibidores de la bomba de protones en la reducción de agudizaciones<sup>10</sup>, parece razonable tener presente esta comorbilidad dentro del estudio del paciente agudizador persistente. Finalmente, debido a que las infecciones constituyen la principal causa de agudizaciones<sup>1</sup>, sería necesario comprobar también la ausencia de alguna inmunodeficiencia.

En definitiva, la persistencia de las agudizaciones a pesar de un tratamiento médico correcto constituye un reto para el clínico que debe abordarse de manera sistemática desde la atención neumológica especializada. Recordando la famosa obra de D. Miguel de Cervantes Saavedra (1547-1616), *El ingenioso hidalgo Don Quijote de la Mancha*, en este año que conmemoramos el 400 aniversario de su fallecimiento, en la prevención de las agudizaciones es

importante no luchar contra molinos de viento, sino concentrar los recursos en identificar al verdadero enemigo, el agudizador persistente, para poder evaluar sus determinantes y ofertar el mejor tratamiento preventivo posible para cada caso.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses con relación al presente manuscrito.

### Bibliografía

1. Miravittles M, Soler-Cataluna JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Spanish guideline for COPD (GesEPOC). Update 2014. Arch Bronconeumol. 2014;50 Suppl. 1:1-16.
2. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Mullerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med. 2010;363:1128-38.
3. Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. Am J Respir Crit Care Med. 2013;187:347-65.
4. Criner GJ, Bourbeau J, Diekemper RL, Ouellette DR, Goodridge D, Hernandez P, et al. Prevention of acute exacerbations of COPD: American College of Chest Physicians and Canadian Thoracic Society Guideline. Chest. 2015;147:894-942.
5. Lopez-Campos JL, Agusti A. Heterogeneity of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: A two-axes classification proposal. Lancet Respir Med. 2015;3:729-34.
6. Pavord ID, Jones PW, Burgel PR, Rabe KF. Exacerbations of COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2016;11(Spec. Iss.):21-30.
7. Du Q, Jin J, Liu X, Sun Y. Bronchiectasis as a comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2016;11:e0150532.
8. Postma DS, Rabe KF. The asthma-COPD overlap syndrome. N Engl J Med. 2015;373:1241-9.
9. Martinez CH, Okajima Y, Murray S, Washko GR, Martinez FJ, Silverman EK, et al. Impact of self-reported gastroesophageal reflux disease in subjects from COPD-Gene cohort. Respir Res. 2014;15:62.
10. Baumeler L, Papakonstantinou E, Milenkovic B, Lacoma A, Louis R, Aerts JG, et al. Therapy with proton-pump inhibitors for gastroesophageal reflux disease does not reduce the risk for severe exacerbations in COPD. Respirology. 2016. <http://dx.doi.org/10.1111/resp.12758>