

***Actualización  
en el tratamiento  
de la EPOC***

# Epidemiología

---

- . Única enfermedad potencialmente prevenible cuya mortalidad sigue aumentando en los países desarrollados. Considerado como una verdadera epidemia aún en curva ascendente.
- . Actualmente constituye la 4ª causa de muerte en el mundo. Se prevé la 3ª causa de muerte en el 2020 siendo responsable del 7.8% de todas las muertes.
- . Estamos a la cabeza de Europa en tabaquismo en adolescentes y entre los primeros del mundo en mujeres.
- . La agudización de la EPOC representan el 2% de las urgencias asistidas, con amplias variaciones estacionales.
- . La agudización de causa infecciosa constituye el 1.5% de las urgencias atendidas y el 13.7% de las infecciones. Hasta el 40% de los enfermos que acuden por esta causa precisan ingreso hospitalario.
- . En España, en más del 90% de los casos de AEPOC se prescribe un tratamiento empírico aunque la microbiología en esputo solo se estudia en un 5% de los pacientes.

# **Estudio IBERPOC y EPI-SCAN:**

- La prevalencia de EPOC en España en edades comprendidas entre 40-70 a. fue del 10.2%.
- Se prevé un incremento en la prevalencia asociados al envejecimiento poblacional y al aumento en el número de fumadores.
- Alto grado de infradiagnóstico (el 78% de los casos confirmados con espirometría no tenían un diagnóstico previo de EPOC).
- Alto grado de infratratamiento (leves~10%; Mod~11.3%; Graves~49.3%).

# Definición

---

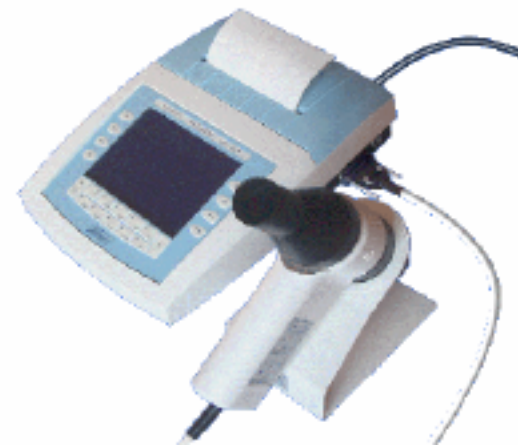
- Presencia de obstrucción crónica y poco reversible al flujo aéreo asociada a una reacción inflamatoria anómala principalmente frente al humo del tabaco. La obstrucción al flujo aéreo se define por la espirometría cuando el cociente FEV1/FVC postbroncodilatador es menor de 0,7
- Es una enfermedad **prevenible y tratable**.
- Se caracteriza por tener **otros trastornos asociados** que contribuyen a la gravedad de la enfermedad:
  - Inflamación sistémica: aumento en sangre de la cifra de leucocitos, citoquinas proinflamatorias y proteína C reactiva.
  - Pérdida de peso, miopatía, patología cardiovascular, osteoporosis, cáncer de pulmón, diabetes y depresión.

# Diagnóstico EPOC

**SÍNTOMAS**  
Tos  
Expectoración  
Disnea

**EXPOSICIÓN FACTORES  
DE RIESGO**  
TABACO  
Laboral  
Ambiental

**ESPIROMETRÍA**



# Diagnóstico

## Pruebas funcionales:

- . **ESPIROMETRIA.**
- . Prueba broncodilatadora
- . Vol. Estáticos.
- . Gasometría arterial
- . DLCO

Enfoque  
multidisciplinar

- . Hemograma
- . Alfa 1 antitripsina
- . ECG
- . Ecocardiograma
- . Marcadores  
inflamatorios

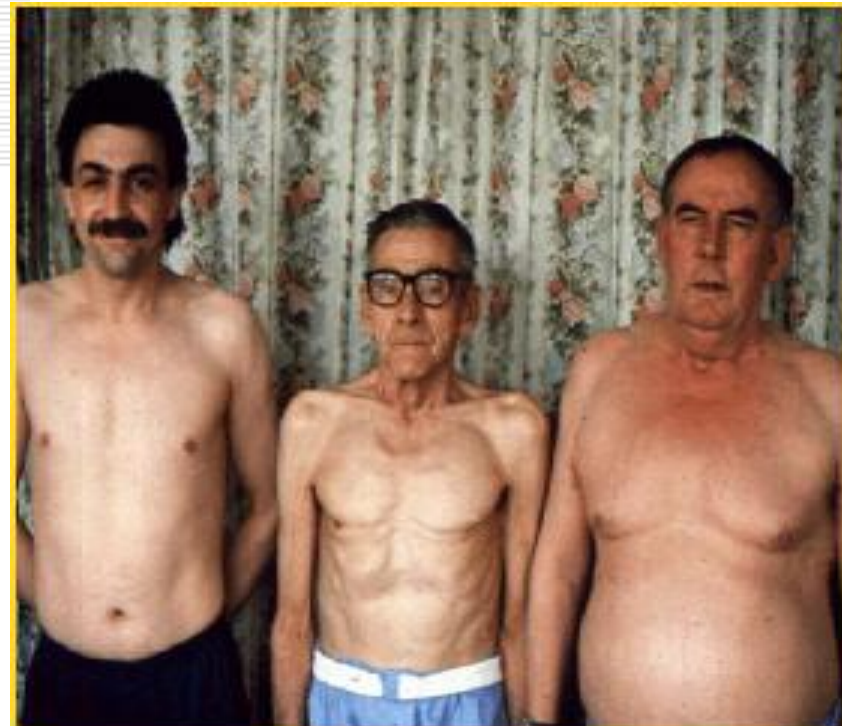
## Técnicas de imagen:

- . Rx Tórax
- . TACAR

- . Estudios del sueño
- . Función muscular respiratoria
- . Pruebas de ejercicio
- . Índice BODE
- . Cuestionarios sobre  
calidad de vida

# Resumen de patrones espirométricos

	OBSTRUCTIVO	RESTRICTIVO	MIXTO
FVC %	Normal	↓	↓
FVE1 %	↓	↓	↓
FEV1/FVC	↓	Normal	↓



# *Exacerbación de la EPOC*



# Concepto de exacerbación de EPOC

---

- Se define como un evento agudo en el desarrollo natural de la enfermedad caracterizado por un cambio en la disnea, tos y/o expectoración (volumen y purulencia) más allá de la variabilidad diaria que requiere un cambio en el tto habitual.

- Hay que diferenciar entre colonización y agudización.

- El control del nº y gravedad de las exacerbaciones es objetivo primordial.

- El tratamiento antibiótico de las agudizaciones debe perseguir no sólo la curación clínica, sino también la mejor erradicación posible para acelerar la recuperación y prevenir las recaídas.

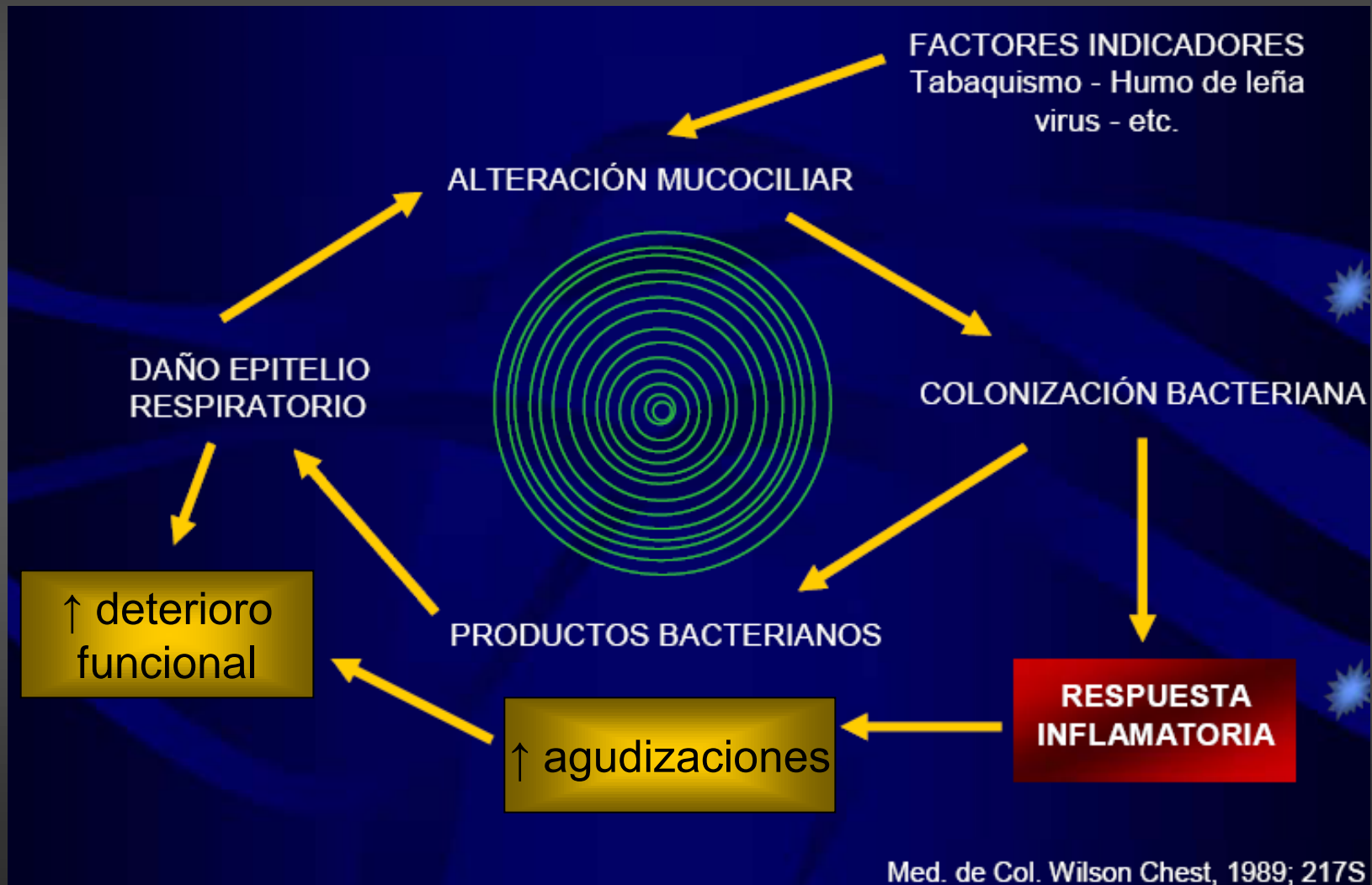
El antibiótico que consigue una mejor erradicación puede prolongar el tiempo libre de síntomas.

# Colonización bacteriana

---

- Entre el 25-50% de los pacientes EPOC en fase estable presentan microorganismos en el tracto respiratorio.
- Esto es debido al mecanismo denominado “círculo vicioso”.
- La colonización bacteriana persistente es factor de riesgo para agudizaciones frecuentes y graves, y para un mayor deterioro funcional.

# Mecanismo del círculo vicioso



# Etiopatogenia de las agudizaciones

## 2 teorías:

### 1.- **Cambio de cepas colonizantes:**

Cuando una nueva cepa bacteriana alcanza el epitelio bronquial, aumenta la probabilidad de que se desarrolle una agudización, ya que no hay una respuesta específica de anticuerpos frente a la nueva cepa.

### 2.- **Aumento de la carga bacteriana: “fall & rise”**

# Teoría de fall & rise

Fig. 2. *Fall and rise* de las agudizaciones bacterianas de la EPOC. En el eje de abscisas se representa la carga bacteriana, que está directamente relacionada con la respuesta inflamatoria del huésped. Cuando la carga bacteriana aumenta, también aumenta la reacción inflamatoria, hasta que cruza un umbral o dintel clínico, momento en que aparecen los síntomas de agudización. El paciente recibe un antibiótico (AB) y la carga bacteriana disminuye hasta atravesar de nuevo el dintel clínico (cura), momento en el cual desaparecen los síntomas. Nótese que no es necesario alcanzar la erradicación bacteriana para lograr la remisión de los síntomas.

El paciente prosigue su tratamiento hasta acabar el antibiótico (*stop AB*). En ese momento se logra la máxima disminución de la carga bacteriana y el punto alcanzado determinará el tiempo hasta la siguiente agudización (tiempo hasta la recaída). Podemos observar cómo entre el antibiótico 1 (AB1) y el 2 (AB2) hay importantes diferencias. Si bien ambos logran la curación clínica, el AB2 la logra mucho más precozmente; además, la erradicación bacteriana es más intensa y, por tanto, el tiempo hasta la siguiente agudización se prolonga. AG: agudización; CFU: unidades formadoras de colonias. (Tomada de Miravittles<sup>21</sup>.)

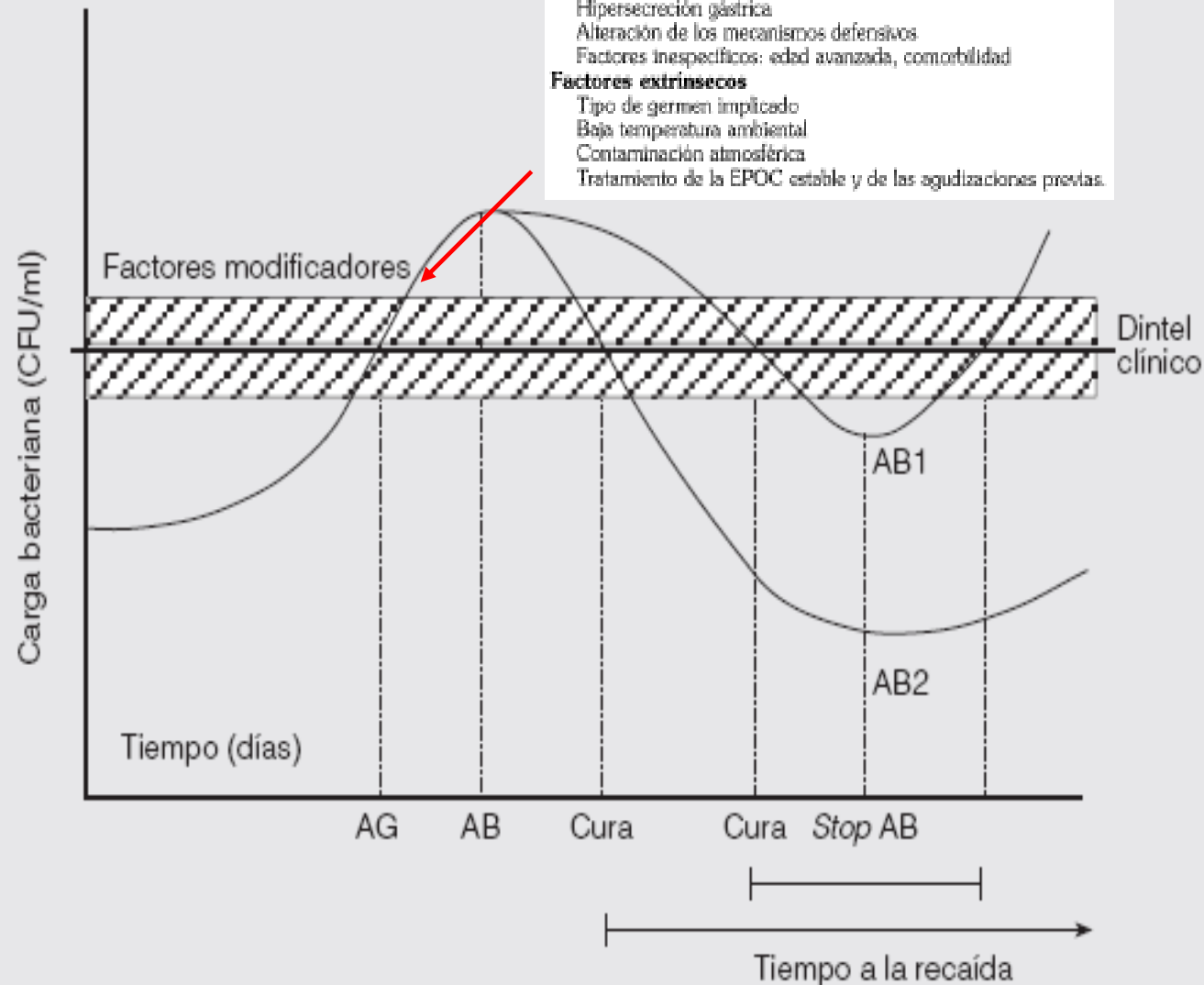
## Factores que modifican el umbral de agudización bacteriana de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

### Factores intrínsecos

- Alteración de la función pulmonar
- Tabaquismo activo
- Hiperreactividad bronquial
- Hipersecreción gástrica
- Alteración de los mecanismos defensivos
- Factores inespecíficos: edad avanzada, comorbilidad

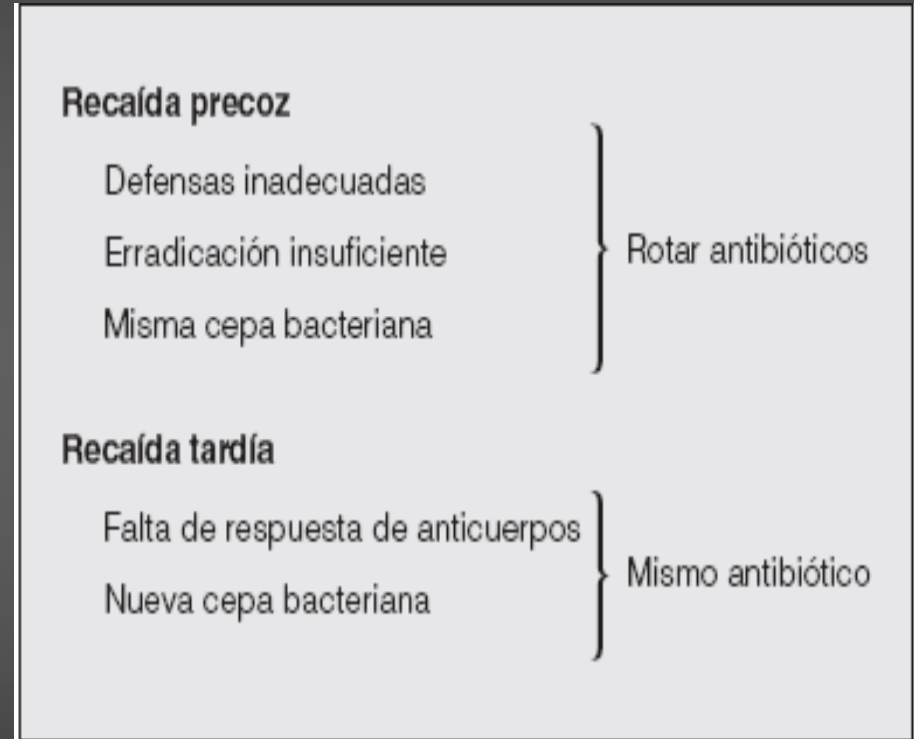
### Factores extrínsecos

- Tipo de germen implicado
- Baja temperatura ambiental
- Contaminación atmosférica
- Tratamiento de la EPOC estable y de las agudizaciones previas.



# Consecuencias terapéuticas

- **Teoría “fall& rise”**  
explicaría la recaídas precoces al no conseguir erradicación bacteriana tras un tto ATB poco eficaz→ cambio de ATB.
- **Teoría de nueva cepa colonizante**  
explicaría las recídas tardías→ usar el mismo ATB ya que no está relacionado con el fracaso terapéutico.



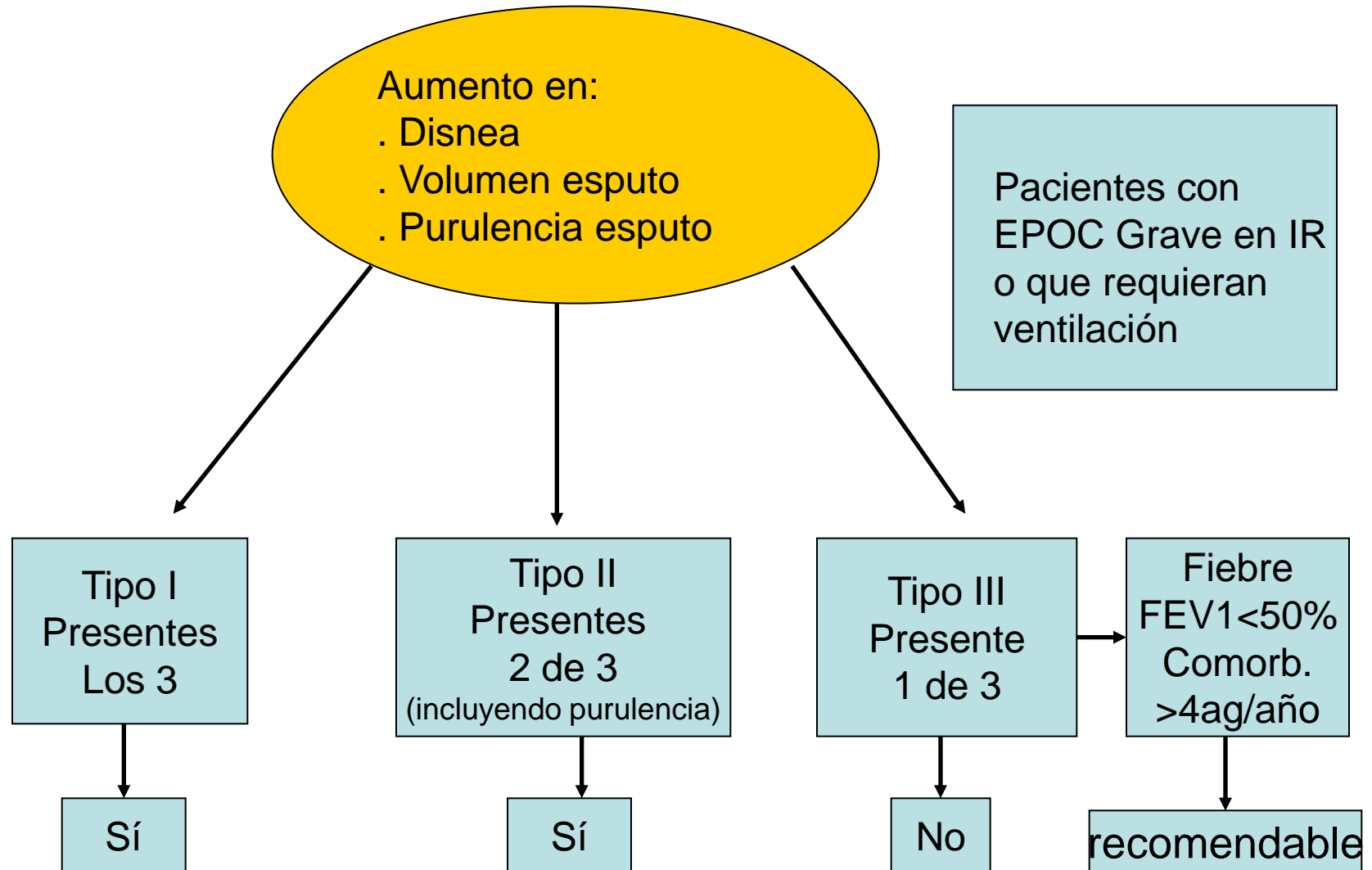
# Por tanto las agudizaciones...

---

- Provocan un aumento de la morbimortalidad.
- La frecuencia de las agudizaciones crece según aumente la gravedad de la enfermedad. Además, cada vez serán más sintomáticas, tardarán más en resolverse y provocarán mayor caída de la FEV1.
- Generan un mayor consumo de recursos.
- No existe ningún marcador biológico que permita establecer su diagnóstico. **Su diagnóstico se realiza por criterios clínicos.**
- La tasa de fracaso del tratamiento ambulatorio de las agudizaciones alcanza el 20-25% y la gravedad de la enfermedad de base es el principal factor de riesgo de fracaso.

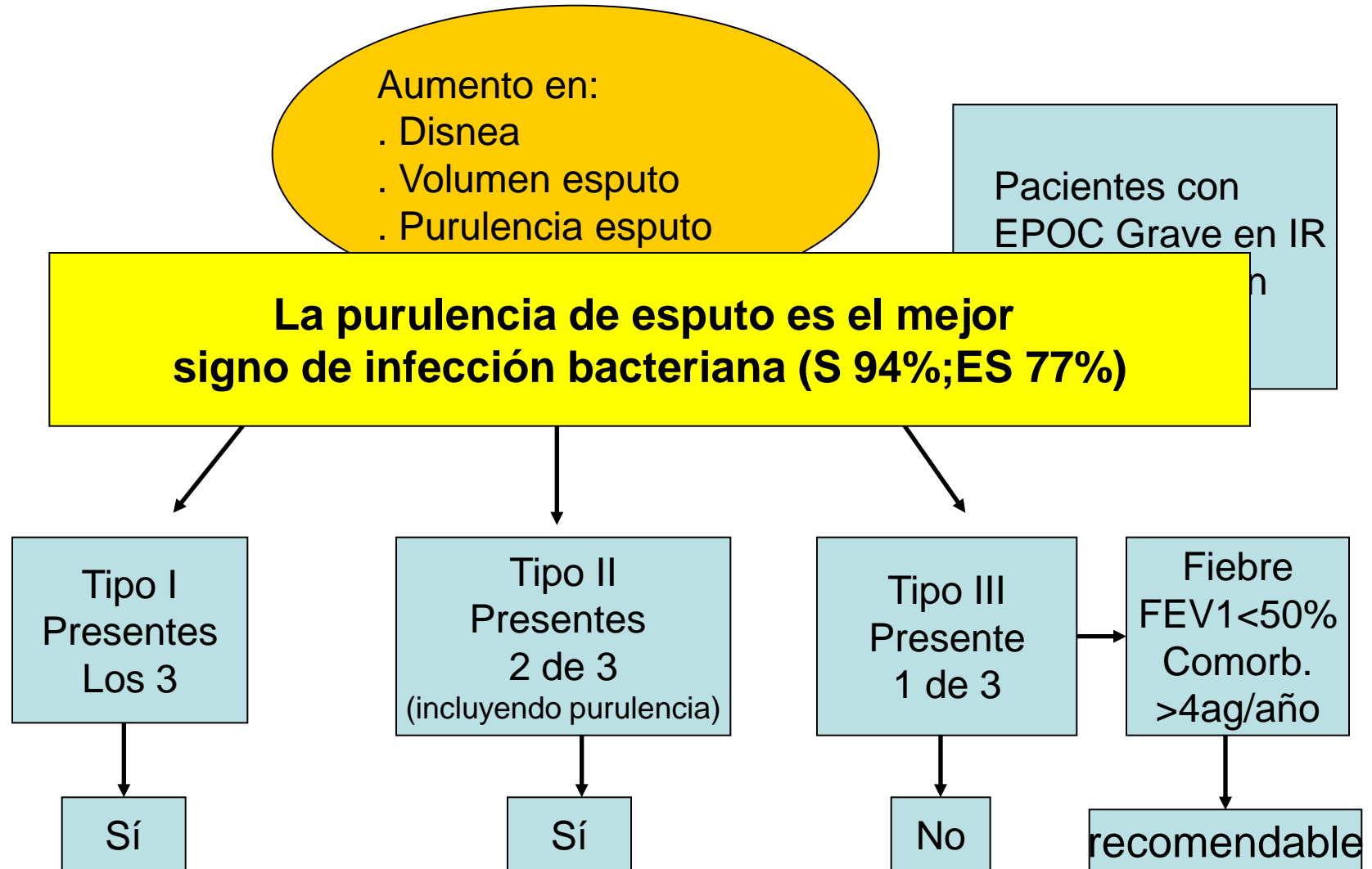
# Indicación de tratamiento ATB empírico en AEPOC

## Estratificación de pacientes exacerbados según Anthonisen



# Indicación de tratamiento ATB empírico en AEPOC

## Estratificación de pacientes exacerbados según Anthonisen



## **Características del antibiótico ideal en la agudización de la EPOC**

Buena actividad antibacteriana

Capacidad de erradicación

Menor riesgo de inducción de resistencias

Eficacia clínica

Curación clínica

Menor tiempo hasta mejoría sintomática

Mayor tiempo entre reagudizaciones

Pocos efectos secundarios (bien tolerado)

Posología cómoda (mejora el cumplimiento)

Pocas tomas al día

Menor duración del tratamiento

Coste-beneficio óptimo

# Virus y reagudización. Mecanismos

- Infección de las células epiteliales de la vía respiratoria inferior.
  - Inducción de una respuesta proinflamatoria local.
  - Alteración de la defensa pulmonar innata.
  - Colonización bacteriana → infección.
    - ↑ densidad bacteriana.
    - ↑ adherencia
    - ↑ invasión
- } células epiteliales respiratorias

# Virus y reagudización

- Antecedentes de “catarro” en días previos (64%).
- Clínicamente no se puede establecer que virus es el causante de la agudización.
  - Rinovirus: más frecuentes (60%).
  - Influenza y RSV: más graves.
- **Los pacientes con agudizaciones virales tienen:**
  - Episodios más frecuentes (4/año VS 2/año).
  - Mayor duración de los síntomas (13d VS 6d).
  - Favorecen las infecciones bacterianas.
  - Cifras de fibrinógeno e IL-6 elevadas.
  - Eosinofilia en esputo.

# Etiología de la agudización de la EPOC

- **Infecciosas (75%):**

- **Bacterianas (50%):**

- H. influenzae + parainfluenzae 20%
    - S. pneumoniae 10%
    - M. catarrhalis 10%
    - P.aeruginosa 4%
    - Staphylococcus aureus y otras enterobacterias

- **Virus respiratorios (30%):** 40%

- **Microorganismos atípicos:**

- Chlamydia pneumoniae 5-20%
    - Mycoplasma pneumoniae 10%

- **No infecciosas:** contaminación atmosférica, polvo, vapores, humos.

**Hay que diferenciarlas de:** neumonía, ICC, TEP, arritmias, neumotorax, derrame pleural, fármacos depresores, contusiones, frx costales, alteraciones tiroideas, anemia, problemas abdominales....

# Gérmenes inhabituales

- **Las características básicas para estas infecciones son:**
  - Casi todos presentan EPOC severa.
  - Casi todos son pacientes inmunodeprimidos (GC).
  - La clínica es indistinguible a la agudización pero la evolución y el patrón Rx no.
  - Su identificación obliga a realización de técnicas invasivas

Germen	Especie	Factores asociados	Diagnóstico	Radiología característica
Nocardia <sup>22</sup>	<i>Nocardia asteroides</i>	Esteroides	Aislamiento esputo	Condensación única o múltiple
Actinomicos <sup>13,14</sup>	<i>Actinomyces israelii</i>	Higiene dental, diabetes mellitus, carcinoma, cuerpo extraño endobronquial	Biopsia pulmonar	Consolidación alveolar Tumor solitario o múltiple
Hongos <sup>28,29</sup>	<i>Aspergillus fumigatus</i> Mucormicosis	Esteroides Antibióticos	Biopsia pulmonar	Grandes infiltrados pulmonares
Micobacterias atípicas <sup>34,35</sup>	<i>M. kansasii</i> <i>M. Avium complex</i>	Corticoides Tabaquismo	Cultivo de secreciones respiratorias	Cavitación, patrón difuso y derrame pleural

# **La elección de ATB debe basarse**

- **Conocimiento de las especies causantes de la infección bronquial.**
- **Conocimiento de los patrones de resistencia bacteriana.**
- **Características y factores de riesgo del paciente: grado de obstrucción y uso antibioterapia previa.**

## Relación entre prevalencia de patógenos y la función pulmonar

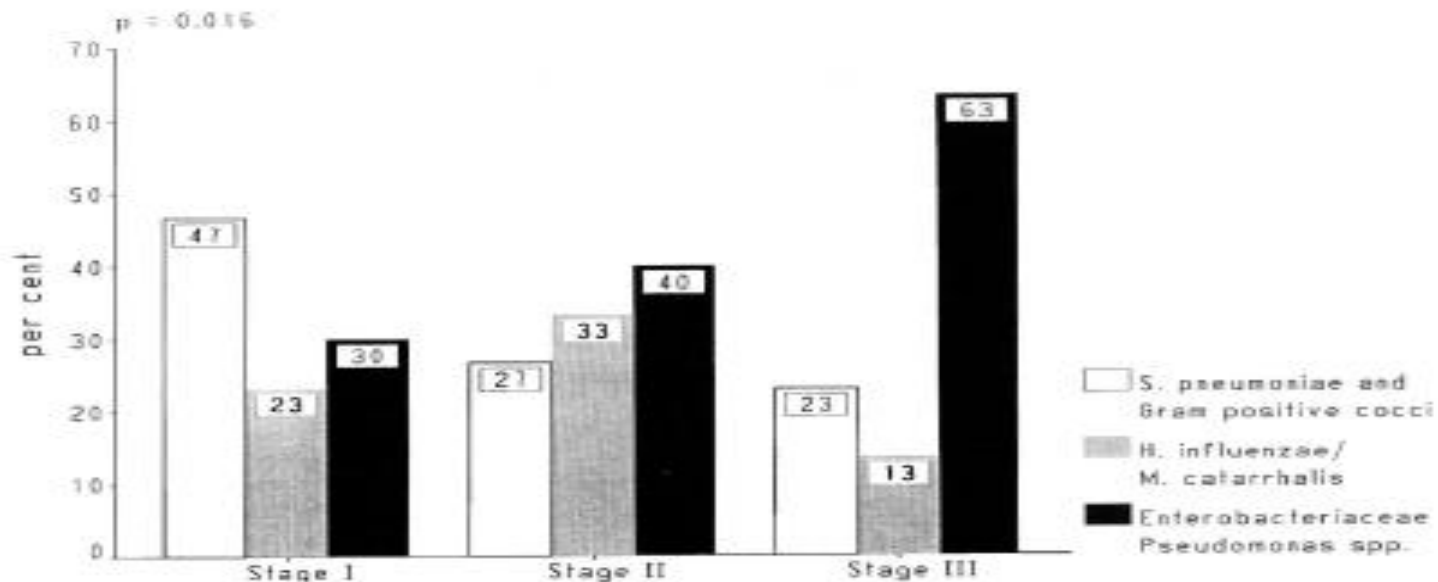


FIGURE 1. Distribution of three groups of bacteria among patients with three stages of severity of lung function (stage I,  $FEV_1 \geq 50\%$  of predicted value; stage II,  $FEV_1 > 35\%$  to  $< 50\%$  of predicted value; stage III,  $FEV_1 \leq 35\%$  of predicted value), in percentages. Group 1 bacteria (white bars) include *S. pneumoniae* and other Gram-positive cocci; group 2 bacteria (gray bars) include *H. influenzae* and *M. catarrhalis*; group 3 bacteria (black bars) include Enterobacteriaceae and *Pseudomonas* spp.

### Factores de riesgo para infección por P.aeruginosa

- . Alteración funcional grave  $FEV_1 < 30\%$
- . Hospitalización reciente.
- . Reciente administración de ATB (3 últimos meses)
- . Colonización o aislamiento previo
- . Bronquiectasias, tratamiento con GC crónico

# Criterios de gravedad en exacerbación

Viene dado por el grado de alteración funcional del paciente en fase estable. (FEV1).

Éste nos condicionará el tratamiento broncodilatador que se debe administrar y nos orientará, en el caso de reagudización infecciosa, hacia diferentes microorganismos, condicionando el tratamiento ATB.

Leve	FEV1 > 80%
Moderado	FEV1 50- 80%
Grave	FEV1 30- 50%
Muy grave	FEV1 < 30%
Estos valores corresponden a la medición tras prueba broncodilatadora y siempre en presencia de obstrucción bronquial definida (FEV1/FVC < 70%)	

# ¿Y cuando no existe evidencia espirométrica?

Entonces habrá que considerar datos clínicos que nos orientarán sobre la gravedad y la actitud terapéutica:

- **La edad(>65a):** de forma aislada no es criterio de gravedad ni de ingreso hospitalario.
- **La disnea basal:** grado III o mayor corresponde EPOC grave.
- **La comorbilidad asociada.**
- **El tabaquismo activo.**
- **La oxigenoterapia crónica domiciliaria.**
- **La frecuencia de reagudizaciones (>4/año).**
- **La hospitalización en año previo y uso de ATB en 3 meses anteriores.**
- **Signos clínicos:** cianosis intensa, obnubilación, FR>25, FC>110, respiración paradójica, fracaso muscular ventilatorio.

## Indicación de tratamiento ATB empírico en AEPOC

- Los pacientes con AEPOC se clasifican en 3 grupos según los siguientes criterios:

**1.- Gravedad del EPOC:** determinada por el valor del FEV1.

**2.- Existencia o no de comorbilidad asociada:** DM, cirrosis hepática, cardiopatía, insuficiencia renal crónica.

**3.- Riesgo de participación de *P. aeruginosa*:** toma de ATB en últimos tres meses o en más de 4 ocasiones en último año

## Pautas de tratamiento empírico recomendadas en la exacerbación EPOC

Grupo	Definición	Factores riesgo	Microorg	ATB elección	Alteranativa
I	FEV1 > 50% Leve-moderado	Sin comorbilidad	H.Influenzae S. Pneumoniae M. catarrhalis	<b>Amoxi-Clavulámico:</b> 875-125mg/8h VO 7d 2g/12h VO 5d	<b>Cefditoren:</b> 400mg/12h VO 5d <b>Moxifloxacino:</b> 400mg/24h VO 5d
		Con Comorbilidad			
II	FEV1 < 50% Grave-muy grave	Sin riesgo Infección P.Aeruginosa	H.Influenzae S. Pneumoniae Enterobacterias	<b>Moxifloxacino:</b> 400mg/24h VO 5-7d <b>Levofloxacino:</b> 500mg/12h VO 7d	<b>Amoxi-clavulámico:</b> 2g/12h VO 7d  <b><u>Si ingreso hospitalario:</u></b> . Levofloxacino 500mg/12h IV . Amoxi-clav 2g/8h IV . Ceftriaxona 1-2g/24h IV . Cefotaxima 1-2g/8h IV
		Con riesgo de infección P.aeruginosa	Los mismos (BLEE) Pseudomona	<b>Ciprofloxacino</b> 750mg/12h VO ó <b>levofloxacino</b> 500mg/12h VO 10d. <b><u>En casos graves IV:</u></b> cefepime, ceftazidima, piper-tazo, imipenem, meropenem asociado aminoglicosido (tobra o amikacina) en los 3-5 primeros días o asociado a ciprofloxacino	

# Relaciones farmacocinéticas/farmacodinámicas PK/PD

## 3 modelos:

**Dosis dependiente**



La eficacia se relaciona directamente con el valor de la concentración plasmática alcanzada (mayor actividad en dosis elevadas y únicas al día.

Ej: AMINOGLUCOSIDOS

**Tiempo dependiente**



La efectividad depende del tiempo durante el cual la concentración del fco en el foco de la infección supere la mínima eficaz.

Ej: BETA LACTAMICOS

**Dosis-tiempo dependiente**



La efectividad depende tanto de la dosis como del intervalo. Medidas mediante el parámetro de AUC.

Ej: MACROLIDOS, QUINOLONAS.

# Beta lactámicos y resistencia a neumococo

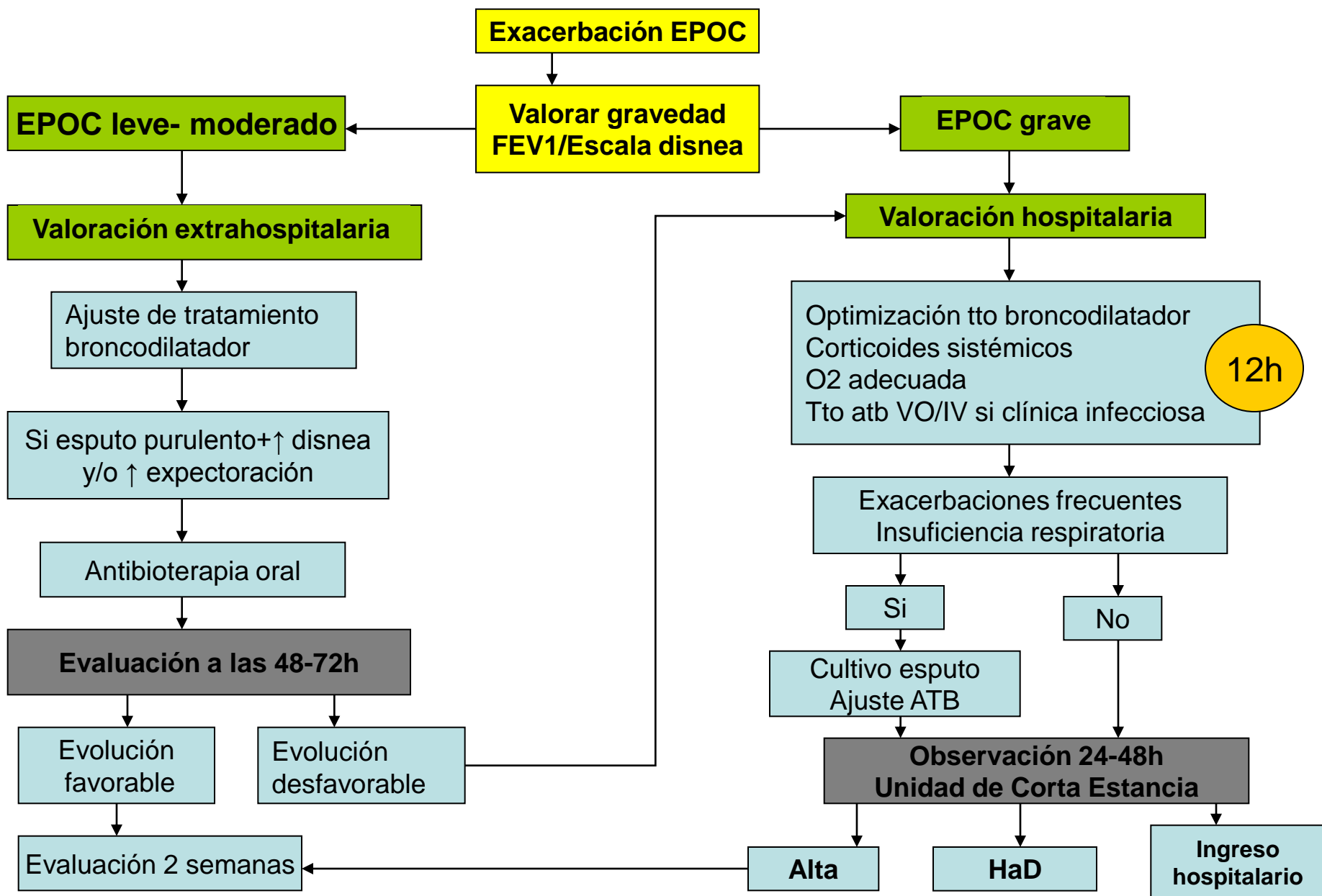
- Los puntos de corte de sensibilidad de *S. pneumoniae* a beta lactámicos:
  - CMI < 2mcg/ml: sensibles.
  - CMI 4mcg/ml: parcialmente sensibles.
  - CMI > 8mcg/ml: altamente resistentes.
- Los beta lactámicos deben seguir siendo considerados como tto de elección en ITR inferior. En caso de documentarse cierto grado de resistencia la administración 2gr amoxicilina sería efectiva en >95% de las infecciones.
- El cefditoreno es varias veces más activo frente *S. pneumoniae* que augmentine pero en la práctica los parámetros PK/PD son superponibles con dosis 400mg/12h y 2g/125mg cada 12h.
- La cefuroxima, ceftazidima, cefibuteno, cefixima tienen peor perfil PK/PD y deberían ser evitadas en infecciones por neumococo con sensibilidad disminuida.

En nuestro medio las cepas con CMI > 4 son poco frecuentes.

# Quinolonas y resistencia

- La incidencia de resistencia en nuestro medio está aumentando por el uso indiscriminado de estos ATB.
- Los casos de resistencia a quinolonas se podrían solventar incrementando la dosis total diaria (aumentar dosis en administración única).
- Los principales factores de riesgo para resistencia son: exposición previa a quinolonas, adquisición nosocomial, institucionalizados, EPOC.
- Por tanto para evitar el desarrollo de resistencias no se deberían usar en 1<sup>a</sup> línea. Indicados en alergia a b-lactámicos, infecciones con sospecha o confirmación de gérmenes resistentes, fracaso del tto inicial.
- El Moxifloxacino es 4-8 veces más activo que el Levofloxacino frente a *S. pneumoniae*. Para obtener un AUC similar el levofloxacino se debería administrar 500mg/12h ó 750mg/24h.

# Algoritmo de actuación en la exacerbación de EPOC



# Tratamiento extrahospitalario

---

- Como 1ª opción en agudización leve-moderada.
- Mantener el tratamiento habitual.
- **Optimizar el tratamiento por vía inhalatoria con broncodilatadores de acción corta:** anticolinérgico (bromuro de ipratropio hasta 2-3 inh cada 4-6 horas) y/o agonista beta-2 de acción corta (salbutamol o terbutalina hasta 2-3 inh cada 4-6 horas).
- **Considerar la administración de glucocorticoides VO en EPOC grave, casos leves- moderados con evolución clínica desfavorable o broncoespasmo asociado** (0.5mg/Kg/día, matutinos durante 7-10 días en dosis descendentes).
- **Antibioticoterapia**, si 2 ó más criterios de exacerbación.
- **Seguimiento ambulatorio a las 48-72h.**

## TABLA 11. CRITERIOS PARA REMITIR AL HOSPITAL A UN PACIENTE CON EXACERBACIÓN DE EPOC

### 1. EPOC Grave (FEV1 < 50%)

### 2. Cualquier grado de EPOC con:

- Insuficiencia respiratoria
- Taquipnea (>25 respiraciones por minuto)
- Uso de músculos accesorios
- Signos de insuficiencia cardiaca derecha
- Hipercapnia
- Fiebre (>38,5°C)
- Imposibilidad de controlar la enfermedad en el domicilio
- Comorbilidad asociada grave
- Disminución del nivel de consciencia o confusión
- Mala evolución en una visita de seguimiento de la exacerbación
- Necesidad de descartar otras enfermedades:
  - Neumonía
  - Neumotórax
  - Insuficiencia cardiaca izquierda
  - Tromboembolia pulmonar
  - Neoplasia broncopulmonar
  - Estenosis de la vía aérea superior

# Tratamiento hospitalario

---

- . Debe realizarse hemograma, ECG, rx tórax y gasometría arterial, así como una determinación plasmática de creatinina, iones y glucemia.
- . Optimizar el tratamiento broncodilatador por vía inhalatoria, considerando el empleo de nebulizador. El uso adicional de teofilina intravenosa no determina una mejoría clínica.
- . Glucocorticoides por vía sistémica desde el inicio: (0.5-1mg/Kg durante un máximo de 14 días en dosis descendentes).
- . Oxigenoterapia, cuando presente insuficiencia respiratoria.
- . Diuréticos, si presenta signos de insuficiencia cardiaca derecha.
- . Antibioticoterapia, considerando la posibilidad de infección por *Pseudomonas Aeruginosa*.
- . Valorar ingreso hospitalario cuando no se obtenga mejoría en las 12h inmediatas.

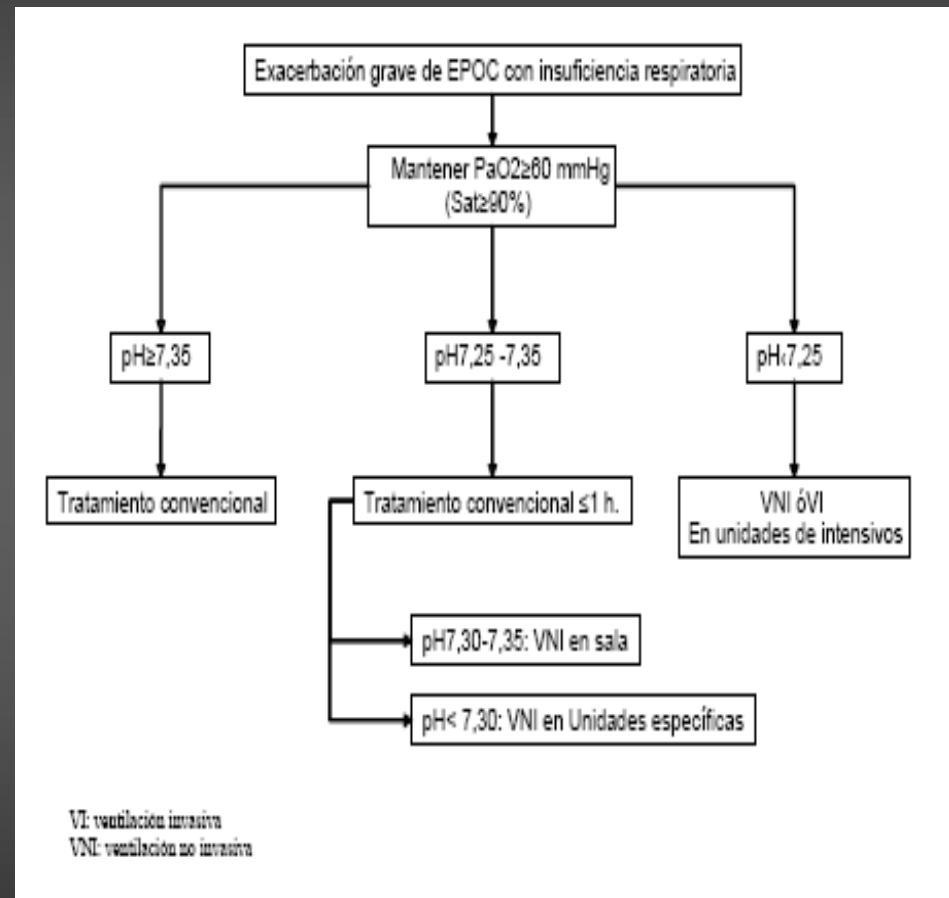
# Falta de respuesta

---

- La alteración funcional grave es el mayor factor de riesgo de mala respuesta al tratamiento.
- Los corticosteroides sistémicos son muy eficaces en la recuperación de las agudizaciones, y hay que valorar su empleo en los pacientes con falta de respuesta.
- Ante la falta de respuesta hay que descartar otros procesos que no sean de origen infeccioso.
- Cuando el cuadro parece claramente infeccioso y hay mala respuesta, se debe cambiar el antibiótico administrado.

# VMNI y EPOC

- Estudios demuestran que la utilización de VMNI ↓ los requerimientos de IOT, ↓ tiempo hospitalización y ↑ supervivencia.
- Indicado en las exacerbaciones que cursen con hipercapnia y  $\text{pH} < 7.35$ .**
- La combinación de presión de soporte (10-15 cm H<sub>2</sub>O) y presión espiratoria positiva (PEEP; 4-6 cm de H<sub>2</sub>O) ha demostrado ser la forma más efectiva de ventilación.
- Variables como cambios en el pCO<sub>2</sub>, pH y el nivel de conciencia después de la primera hora han demostrado una mayor correlación en predecir una respuesta a corto plazo de la VMNI.



# Criterios de alta hospitalaria

---

- Se considerará cuando se haya producido una mejoría clínica (situación próxima a la basal), haya estabilidad clínica y gasométrica, y el paciente sea capaz de poder controlar su enfermedad en el domicilio, aunque persistan la hipoxemia y/o la hipercapnia.
- Recomendable una visita médica a las dos semanas siguientes al alta, ya que en este período una cuarta parte de los pacientes puede presentar un empeoramiento. La presencia de hipercapnia, obliga a un seguimiento estricto, ya que conlleva una situación con elevado riesgo de mortalidad en los meses inmediatos.
- El tratamiento con glucocorticoides sistémicos se reducirá progresivamente hasta suprimirlo tras el alta.

# Asistencia alternativa en EPOC: UCE y HaD.

- . La reagudización severa es causa de ingreso hospitalario. El tratamiento de la AEPOC está muy estandarizado. La estabilización se consigue en 3-4 días. La vuelta a la situación basal requiere más de 10 días.
- . Mayor estancia hospitalaria conlleva más reposo, infecciones nosocomiales, pérdida de autonomía e iatrogenia así como un aumento de costes y la limitación en la disponibilidad de camas.
- . Cura la medicación, no el estar encamado.
- . Las experiencias publicadas permiten afirmar que las UCE y HaD suponen una alternativa eficaz y segura a la hospitalización convencional.

**GRACIAS**