

Marcadores biológicos sistémicos en las agudizaciones de la EPOC: ¿nos ayudan en la decisión de prescribir tratamiento antibiótico?

Néstor Soler

Servei de Pneumologia. Institut Clínic del Tòrax. Hospital Clínic. IDIBAPS-Universitat de Barcelona. CIBER de Enfermedades Respiratorias (CibeRes). Barcelona. España.

La historia natural de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se caracteriza por la aparición de episodios repetidos de agudización (AEPOC), que se manifiestan como un cambio en la situación clínica basal del paciente, junto a un incremento de los síntomas respiratorios. Aunque no hay una clara definición de AEPOC, sabemos que estos episodios se desencadenan por una gran variedad de factores, en su mayoría agentes infecciosos como virus o bacterias y, aunque con menor frecuencia, por otros agentes ambientales desconocidos. Si bien la experiencia demuestra que tanto los corticoides como los antibióticos tienen efectos beneficiosos en el tratamiento común de las agudizaciones, todavía no se conoce ningún parámetro clínico o biológico capaz de determinar de forma precisa la etiología de las agudizaciones.

En los últimos años, el papel que desempeñan diferentes marcadores sistémicos en los mecanismos de respuesta inflamatoria que se observan en las AEPOC está adquiriendo una consideración cada vez mayor. La descripción de estos marcadores biológicos circulantes resulta de vital importancia si finalmente detectan con seguridad aquellas agudizaciones cuya causa puede requerir un tratamiento específico. Esta cuestión estaría relacionada con la utilidad práctica de determinados marcadores en un aspecto clínico tan relevante como es la decisión final de administrar o no tratamiento antibiótico en los episodios de agudización¹.

Una encuesta epidemiológica llevada a cabo en 360 hospitales de EE.UU., que incluyó a un total de 69.820 pacientes hospitalizados por AEPOC, mostró que un 85% había recibido tratamiento antibiótico². Una encuesta similar efectuada en varios países europeos (España, Francia, Reino Unido e Italia), sobre una cohorte de 600 pacientes con AEPOC hospitalizados, mostró que más del 80% eran finalmente tratados con antibióticos (datos no publicados). La información aportada por estos estudios epidemiológicos permite concluir que la

utilización de antibióticos en las agudizaciones que requieren hospitalización es una práctica muy generalizada. Sin embargo, aunque la prescripción de antibióticos en las AEPOC es casi universal, no hay una evidencia clara de su eficacia en todos los casos, dado que en algunos estudios controlados queda demostrado su beneficio, mientras que en otros este beneficio resulta más bien escaso. Por otra parte, es bien conocido que el uso incontrolado de antibióticos en este escenario incrementa el gasto sanitario y contribuye a empeorar la tasa de resistencias bacterianas³. Este problema es particularmente importante en los pacientes ancianos, en los que presentan un deterioro más grave de la función pulmonar, tienen otras enfermedades concomitantes o experimentan frecuentes episodios de agudización que a menudo requieren hospitalización.

En un reciente metaanálisis que revisó sistemáticamente los resultados de 11 estudios aleatorizados y controlados con placebo, llevados a cabo entre los años 1966 y 2005, se concluía que el uso de antibióticos tenía un claro beneficio en las AEPOC caracterizadas por un incremento del volumen de expectoración y la presencia de purulencia en el esputo⁴. En estos casos, la utilización de antibióticos reducía claramente el riesgo de muerte a corto plazo en un 77% y la tasa de fracasos terapéuticos en un 53%. En general, se observó el beneficio de los antibióticos en el grupo de pacientes con EPOC de moderada a grave y, como cabía esperar, en los casos que requerían hospitalización. Estos resultados, sin embargo, deben interpretarse con cautela, dado que el análisis incluye estudios con importantes diferencias tanto en los criterios de selección de los pacientes como en la elección del tipo de antibiótico. En resumen, hasta el momento no hay ningún ensayo clínico con un diseño apropiado que haya evaluado el beneficio de no prescribir antibióticos en las AEPOC no purulentas, a pesar que éste constituye un grupo significativo de pacientes que acaban siendo hospitalizados.

La determinación de la etiología infecciosa de las AEPOC se ha convertido en un desafío constante para los investigadores que trabajan en este campo, dado que la mayoría de los estudios que intentan demostrar la relación entre agudización e infección bacteriana se apoyan en el cultivo de las muestras de esputo, técnica cos-

Correspondencia: Dr. N. Soler.
Servei de Pneumologia. Institut Clínic del Tòrax. Hospital Clínic.
Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.
Correo electrónico: nsoler@clinic.ub.es

Recibido: 16-12-2007; aceptado para su publicación: 28-5-2008.

te-efectiva pero que a menudo se omite a la hora de evaluar a un paciente con AEPOC por la dificultad para diferenciar entre infección y colonización bacterianas. Teniendo en cuenta esta limitación, algunos estudios han señalado que la presencia de esputo purulento se correlaciona de forma significativa con el aislamiento de bacterias patógenas en pacientes con AEPOC, lo que refuerza la importancia de utilizar criterios clínicos simples que se asocian con seguridad a infección respiratoria^{5,6}. En esta línea, un trabajo muy reciente realizado en pacientes con AEPOC que requerían hospitalización ha demostrado que el criterio “purulencia” referida por el paciente al ingresar es un buen predictor (sensibilidad: 89,5%; especificidad: 76,2%; valor predictivo negativo: 88,9%) de infección bacteriana⁷.

Por otra parte, varios estudios clínicos llevados a cabo recientemente han evidenciado el protagonismo de diferentes marcadores biológicos circulantes en plasma a la hora de determinar la etiología de la agudización y la necesidad de tratamiento antibiótico. Asimismo, se ha señalado que la utilización de estos marcadores parece tener un valor añadido para establecer el pronóstico de los episodios de AEPOC en términos de días de hospitalización, fracasos terapéuticos o mortalidad^{8,9}.

En líneas generales, un marcador biológico ideal de infección bacteriana debería permitir un fácil diagnóstico, informar acerca del curso y pronóstico de la enfermedad y facilitar la toma de decisiones terapéuticas. En los últimos años, la proteína C reactiva (PCR) plasmática se ha convertido en un marcador fiable de infección bacteriana, dado que varios estudios han encontrado que está significativamente más elevada en pacientes con AEPOC y esputo purulento^{5,10}. Estos hallazgos indican que la PCR plasmática sería un marcador muy útil para decidir la necesidad de prescribir antibióticos en las agudizaciones. No obstante, un metaanálisis diseñado para evaluar la precisión diagnóstica de la determinación de los valores plasmáticos de PCR y procalcitonina (ProCT) en pacientes hospitalizados con sospecha de infección bacteriana demuestra que la concentración plasmática de ProCT es claramente más sensible y específica que la de PCR para diferenciar la infección bacteriana de otras causas de inflamación sistémica¹¹.

Los péptidos denominados hormocinas, como la ProCT, la coceptina y la proadrenomedulina, parecen cumplir las premisas de marcador ideal si se comparan con otros marcadores biológicos más utilizados. La concentración de ProCT circulante aumenta de forma notable en pacientes que presentan infecciones bacterianas respecto a otros con infecciones víricas o una enfermedad inflamatoria no infecciosa. Este hallazgo demuestra el papel de la ProCT como marcador eficaz de infección sistémica, y por este motivo se ha utilizado como criterio de tratamiento antibiótico en las infecciones de las vías respiratorias bajas¹. En enero de 2007 Stolz et al¹² publicaron los resultados de un estudio realizado en una cohorte consecutiva de 208 pacientes con AEPOC que requerían ingreso hospitalario. Los pacientes recibieron tratamiento antibiótico al ingreso de forma aleatorizada según el criterio clínico estándar o se-

gún los valores plasmáticos de ProCT. Se demostró que una estrategia terapéutica basada en los valores de ProCT permitía disminuir hasta un 40% la prescripción de antibióticos (frente al 72% observado cuando se seguían los criterios de tratamiento estándar establecido por el médico). Asimismo, en el grupo de pacientes tratados sobre la base de la concentración de ProCT, esta pauta permitió una reducción significativa del uso de antibióticos en los 6 meses siguientes al episodio de AEPOC. No obstante, después del seguimiento de la cohorte durante un total de 6 meses no hubo diferencias entre los 2 grupos con respecto al valor del volumen espiratorio forzado en el primer segundo, expresado en porcentaje del valor teórico (FEV₁%), el número de reingresos hospitalarios y el intervalo de tiempo hasta el nuevo episodio de agudización. Estos resultados, si bien parecen mostrar que la ProCT plasmática puede resultar un buen marcador a la hora de considerar la conducta terapéutica a seguir en las AEPOC, independientemente de otros factores, esconden algunas limitaciones que no permiten todavía su aplicación generalizada. Cuando se analizan las características del esputo de los pacientes, no se observa una asociación significativa entre la expectoración purulenta —presente en el 58% de los pacientes— y el incremento de las concentraciones plasmáticas de ProCT. Del mismo modo, aunque en este estudio no se realizó un análisis microbiológico exhaustivo, no pudo encontrarse ninguna correlación entre la presencia de aislamiento bacteriano en las muestras de esputo y el aumento de la ProCT plasmática. Además, tanto el estudio de Stolz et al¹² como otros de diseño similar llevados a cabo en esta línea tienen 2 potenciales limitaciones que pueden impedir su práctica generalizada en pacientes con EPOC¹³. En primer lugar, la mayor parte de los pacientes con AEPOC presentan valores plasmáticos de ProCT inferiores a 0,1 µg/ml, lo que indica que no hay infección bacteriana, o valores entre 0,1 y 0,25 µg/ml, situación que aconseja establecer tratamiento antibiótico según “criterios clínicos”¹². En segundo lugar, instaurar una pauta terapéutica lo más inmediata posible implica que la determinación de las concentraciones plasmáticas de ProCT y otras hormocinas debe realizarse dentro entre la primera y segunda horas de la llegada del paciente al servicio de urgencias, circunstancia que limita la aplicabilidad de esta medida al grupo de pacientes con agudizaciones moderadas o graves que se hospitalizan y dificulta su cumplimiento en los casos de agudizaciones ambulatorias más leves.

A la luz de estos hallazgos, se necesitan estudios para determinar la utilidad del tratamiento antibiótico en el grupo de pacientes con AEPOC no purulentas, estableciendo definiciones explícitas de los criterios de agudización, así como de las medidas útiles para evaluar el curso clínico y el pronóstico de cada paciente tras la agudización. Las prioridades en esta línea de investigación deben dirigirse al estudio de criterios simples que sean capaces de combinar marcadores clínicos de infección, como la purulencia del esputo, y marcadores biológicos sistémicos, como la PCR, la ProCT u otras hormocinas plasmáticas, tales como la coceptina y la proadrenomedulina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Christ-Crain M, Müller B. Biomarkers in respiratory infections: diagnostic guides to antibiotic prescription, prognostic markers and mediators. *Eur Respir J*. 2007;30:556-73.
2. Lindenauer PK, Pekow P, Gao S, Crawford AS, Gutiérrez B, Benjamin EM. Quality of care for patients hospitalized for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med*. 2006;144:894-903.
3. Nseir S, Di Pompeo C, Cavestri B, Jozefowicz E, Nyunga M, Soubrier S, et al. Multidrug resistant bacteria in patients with acute severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: prevalence, risk factors and outcomes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;34:2959-66.
4. Ram F, Rodríguez Roisin R, Granados Navarrete A, García-Aymerich J, Barnes NC. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Acute Respiratory Infections Group*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(2):CD004403.
5. 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.
6. Van der Valk P, Monninkhof E, Van der Palen J, Zielhuis G, Van Herwaarden C, Hendrix R. Clinical predictors of bacterial involvement in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Infect Dis*. 2004;39:980-6.
7. 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 (COPD). *Thorax*. 2007;62:29-35.
8. Stolz D, Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Leuppi J, Miedinger D, Bingisser R, et al. Co-peptin, C-reactive protein and procalcitonin as prognostic biomarkers in acute exacerbation of COPD. *Chest*. 2007;131:1058-67.
9. Stolz D, Christ-Crain M, Morgenthaler NG, Miedinger D, Leuppi J, Müller C, et al. Plasma pro-adrenomedullin but not pro-endothelin predicts survival in exacerbations of COPD. *Chest*. En prensa 2008.
10. Weis N, Almdal T. C-reactive protein – can it be used as a marker of infection in patients with exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease? *Eur J Intern Med*. 2004;17:88-91.
11. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2004;39:206-17.
12. Stoltz D, Christ-Crain M, Bingisser R, Leuppi J, Miedinger D, Müller C, et al. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: a randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. *Chest*. 2007;131:9-19.
13. Müller B, Morgenthaler N, Stolz D, Schuetz P, Müller C, Bingisser R, et al. Circulating levels of copeptin, a novel biomarker, in lower respiratory tract infections. *Eur J Clin Invest*. 2007;37:145-52.