

NIVELLS DE PROTEÏNA C REACTIVA EN LES EXACERBACIONS DE LA MALALTIA PULMONAR OBSTRUC- TIVA CRÒNICA NO GREU

Ana Moragas¹, Carles Llor², Silvia Hernández¹, Carolina Bayona³, Marc Miravittles⁴

¹ Centre de Salut Jaume I, Tarragona

² Universitat Rovira i Virgili. Centre de Salut Jaume I, Tarragona

³ Centre de Salut Valls Urbà, Valls

⁴ Servei de Pneumologia. Hospital Vall d'Hebron, Barcelona

Correspondència: amoragasm@meditex.es

Correctors: Ernest Vinyoles i José Ignacio Aoiz Linares

Publicat: maig 2013

Ana Moragas, Carles Llor, Silvia Hernández, Carolina Bayona, Marc Miravittles (2012)

Nivells de proteïna C reactiva en les exacerbacions de la malaltia pulmonar obstructiva crònica no greu Butlletí: Vol 31:Iss 1, Article 1

Available at: <http://pub.bsalut.net/butlleti/vol31/iss1/1>

Aquest és un article Open Access distribuït segons llicència de Creative Commons
(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.5/es/>)

RESUM

Objectiu. Conèixer les concentracions de la proteïna C reactiva (PCR) en les exacerbacions de la malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC) no greu.

Disseny. Estudi descriptiu observacional amb l'ús de dades d'un assaig clínic.

Emplaçament. Centres d'atenció primària de Catalunya.

Participants. Pacients ≥ 40 anys, fumadors o exfumadors ≥ 10 paquets-any, amb diagnòstic d'MPOC no greu mitjançant resultat espiromètric amb prova postbroncodilatadora amb suposada exacerbació infecciosa.

Mesuraments principals. Es van recollir les característiques clíniques de l'exacerbació i es va efectuar una determinació de PCR en sang capil·lar.

Resultats. Es van incloure 353 subjectes, dels quals 310 van ser vàlids per a l'anàlisi (87,8%). L'edat mitjana va ser de $68,1 \pm 10,4$ anys, amb un FEV_1 mitjà del $65\% \pm 11,9\%$. La mediana de PCR va ser 18 mg/l (amplitud interquartil: 31 mg/l). Un total de 171 pacients van presentar nivells ≤ 20 mg/l (54,8%). Les seves concentracions van ser significativament més elevades en pacients amb exacerbacions de tipus I (mediana: 31 mg/l) que en les de tipus II i III (16 i 14,5 mg/l, respectivament, $p < 0,001$) i més altes en fumadors actius que en exfumadors (21 mg/l i 14,5 mg/l, respectivament, $p < 0,01$).

Conclusions. La PCR és més alta en exacerbacions de tipus I i en fumadors, indicant major càrrega bacteriana.

ABSTRACT

Objective. To evaluate the C-reactive protein (CRP) concentrations in acute exacerbations of non-severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Design. Observational cross-sectional study with the utilization of data from a clinical trial.

Setting. Primary care centres in Catalonia.

Participants. Patients aged 40 or older, smokers or ex-smokers of ten pack-years or more, diagnosed of non-severe COPD by means the postbronchodilation spirometric test and suspected infectious acute exacerbation.

Principal measurements. Clinical characteristics of the exacerbations and CRP determination.

Results. A total of 353 patients were included and 310 were valid for analysis (87.8%). The mean age was 68.1 ± 10.4 years, with a mean FEV_1 of $65\% \pm 11.9\%$. The median of CRP was 18 mg/l (interquartile range: 31 mg/l). In 171 cases their levels were ≤ 20 mg/l (54.8%). CRP concentrations were significantly higher among patients with type I exacerbations (median: 31 mg/l) than in type II and III (16 and 14.5 mg/l, respectively; $p < 0.001$) and higher in active smokers than in former smokers (21 and 14.5 mg/l, respectively; $p < 0.01$).

Conclusions. CRP levels are higher in type I exacerbations and smokers indicating a greater bacterial load.

Key words: Chronic obstructive pulmonary disease; acute exacerbation; randomized clinical trial; C-reactive protein

INTRODUCCIÓ

La malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC) és un trastorn que causa gran morbiditat i mortalitat a escala global¹ i a diferència del que passa amb les malalties cardiovasculars, la seva mortalitat no ha minvat². A Espanya la prevalença d'MPOC és el 10,2% en adults més grans de 40 anys³. Una de les característiques de l'MPOC és l'existència d'exacerbacions, considerades actualment com a elements clau en la història natural de l'MPOC i estudis recents destaquen el fort impacte de les exacerbacions sobre l'estat de salut dels pacients, influència sobre la progressió, pronòstic de la malaltia, cost socio sanitari, disminució de la qualitat de vida i increment de la mortalitat^{4,5}.

Un percentatge important de pacients aguditzats amb estadis no greus de l'MPOC són atesos en atenció primària i s'estima que les exacerbacions generen el 10-12% de les nostres consultes⁶. Recentment hem publicat un assaig clínic aleatori, doble cec i controlat amb placebo de 8 dies per valorar l'efectivitat de l'associació d'amoxicil·lina i àcid clavulànic en pacients amb MPOC lleu-moderada en atenció primària⁷. En aquest article es presenta la distribució de les concentracions de

la proteïna C reactiva (PCR) en aquestes exacerbacions.

1. MATERIAL I MÈTODES

Estudi descriptiu observacional realitzat en tretze centres d'atenció primària de Catalunya a partir de la utilització de dades d'un assaig clínic. La població d'estudi la van conformar pacients de 40 anys o més amb un diagnòstic d'MPOC no greu (definit com història de tabaquisme d'almenys 10 paquets-any, una ràtio de FEV₁ per capacitat vital forçada amb prova postbroncodilatadora menor del 70% i un FEV₁ postbroncodilator > 50% del teòric) i la presència d'una exacerbació definida com la presència d'almenys un dels següents signes i símptomes: augment de dispnea, augment del volum d'expectoració i/o augment de la purulència de l'esput, tal com van descriure Anthonisen et al⁸.

Van ser criteris d'exclusió la utilització d'antibiòtics en les dues setmanes prèvies, asma bronquial, fibrosi quística, bronquièctasis d'origen diferent a l'MPOC, neoplàsia activa, traqueotomia, necessitat d'hospitalització, immunodepressió o presa de fàrmacs immunosupressors, hipersensibilitat a l'antibiòtic, institucionalització en una residència, aquells que no van acceptar signar el consentiment informat, aquells que no es van presentar a les visites programades i

aquells que van rebutjar participar en aquest estudi.

Es van reclutar els participants des d'octubre de 2007 fins al juliol de 2010. L'estudi va ser aprovat pel Comitè d'Ètica d'Atenció Primària Fundació Jordi Gol i Gurina (Barcelona, nombre de projecte: P6/031).

Es van classificar les exacerbacions en tres tipus, descrites per Anthonisen⁸: tipus I, quan es van presentar els tres criteris (augment de dispnea, augment de volum d'expectoració i purulència d'esput), tipus II (amb la presència de dos d'aquests criteris) i tipus III (només un d'aquests criteris). Es va efectuar un test ràpid de PCR en sang capil·lar mitjançant analitzadors QuikRead CRP® (Orion Diagnostica, Espoo, Finlàndia) just en el moment de la visita al seu metge (previ a l'aleatorització dels pacients). Es va demanar als metges participants que sol·licitessin una radiografia de tòrax en aquells casos en què se sospités una possible pneumònia, en particular a aquells casos amb anomalies en l'auscultació de tòrax, presència de febre > 38°C i/o nivell de PCR > 20 mg/l. En cas de confirmar-se la pneumònia, els pacients es van excloure de l'estudi.

Anàlisi estadística

Es va calcular una mida mostral mínima de 677 pacients. Més informació està disponible en la publicació feta⁷. Per a aquest estudi vam realitzar anàlisi bivariant amb comparació de proporcions de les diferents variables de resultat amb la utilització de les

proves de khi quadrat i t d'Student-Fisher. Totes les anàlisis es van realitzar amb el programa SPSS v.15 (Chicago, Estats Units).

2. RESULTATS

Es van incloure en l'estudi un total de 353 subjectes; un total de 43 pacients van ser exclosos perquè no van aconseguir complir els criteris d'inclusió, o bé, van presentar algun criteri d'exclusió. Es van sol·licitar 64 radiografies de tòrax, de les quals, tres van mostrar una consolidació i, per tant, aquests pacients van ser exclosos de l'estudi (Figura 1). Per tant, només van ser vàlids per a l'anàlisi 310 pacients (87,8%). Un total de 37 metges van reclutar almenys un pacient.

El FEV₁ mitjà de la mostra va ser del 65%±11,9%. Només 35 pacients van presentar una MPOC lleu (11,3%), amb un FEV₁ del 80% o més. En canvi, la major part dels pacients reclutats van presentar un diagnòstic d'MPOC moderada, amb un FEV₁ entre el 50 i el 80% (275 casos; 88,7%). Com es mostra a la taula 1, l'edat mitjana va ser de 68,1 ± 10,4 anys, essent significativament més gran entre els pacients que presentaven una MPOC moderada (69,1 enfront 60,5 anys, p<0,001). Un total de 251 dels pacients van ser homes (81%). La mitjana de paquets-any va ser de 38,1 ± 18 i un total de 175 pacients eren en el moment de ser inclosos en l'estudi fumadors actius (56,5%), essent la resta exfumadors. El tractament de base que

més freqüentment utilitzaven els pacients van ser els anticolinèrgics (107 casos, 34,5%) seguit dels corticoides inhalats (88 casos, 28,4%). Entre els criteris d'Anthonisen, el més freqüent va ser l'augment del volum d'expectoració (244 casos, 78,1%),

seguit de l'augment de la dispnea (207, 66,8%) i de l'esput purulent (184, 59,4%). La major part de les exacerbacions incloses eren de tipus II (153 casos, 49,4%) (taula 2).

Taula 1. Característiques basals dels pacients inclosos en l'estudi

	Lleu n=35	Moderada n=275	Total n=310	p
Edat (anys), mitjana (DE)	60,5 (13,5)	69,1 (9,6)	68,1 (10,4)	<0,001
Sexe masculí, n (%)	26 (74,3)	225 (81,8)	251 (81,0)	NS
Tabaquisme:				
- Actual, n (%)	24 (68,6)	151 (54,9)	175 (56,5)	
- Ex-tabaquisme, n (%)	11 (31,4)	124 (45,1)	135 (43,5)	NS
Paquets-any, mitjana (DE)	32,9 (18,4)	38,7 (18,4)	38,1 (18,0)	NS
Medicació prèvia:				
- β -agonistes d'acció curta, n (%)	5 (14,3)	66 (24,0)	71 (22,9)	NS
- β -agonistes d'acció llarga, n (%)	5 (14,3)	64 (23,3)	69 (22,3)	NS
- Anticolinèrgics, n (%)	10 (28,6)	97 (35,3)	107 (34,5)	NS
- Teofil·lines, n (%)	0 (-)	4 (1,5)	4 (1,3)	NS
- Corticoides orals, n (%)	2 (5,7)	1 (0,4)	3 (1,0)	<0,05
- Corticoides inhalats, n (%)	5 (14,3)	83 (30,2)	88 (28,4)	<0,05
Hipertensió arterial, n (%)	13 (37,1)	124 (45,1)	137 (44,2)	NS
Diabetis mellitus, n (%)	2 (5,7)	55 (20,0)	57 (18,4)	<0,05
Insuficiència cardíaca, n (%)	0 (-)	5 (1,8)	5 (1,6)	NS
Cardiopatia isquèmica, n (%)	3 (8,6)	31 (11,3)	34 (11,0)	NS
FVC (ml), mitjana (DE)	3521,1 (951,2)	2661,2 (850,0)	2758,3 (902,5)	<0,001
FVC (%), mitjana (DE)	94,1 (15,7)	67,8 (14,8)	70,8 (17,1)	<0,001
FEV ₁ (ml), mitjana (DE)	2241,7 (707,9)	1648,9 (545,2)	1715,8 (595,0)	<0,001
FEV ₁ (%), mitjana (DE)	87,6 (7,0)	62,2 (9,0)	65,0 (11,9)	<0,001
Raó FEV ₁ /FVC, mitjana (DE)	63,2 (6,5)	62,1 (5,8)	62,2 (5,9)	NS

DE: desviació estàndard; FVC: capacitat vital forçada; ml: mil·lilitres; FEV₁: volum espiratori forçat en un segon; l/min: litres/minut

Tabla 2. Característiques de les exacerbacions dels pacients inclosos en l'estudi

	Lleu n=35	Moderada n=275	Total n=310	p
Augment del volum d'esperut, n (%)	29 (82,9)	213 (77,5)	242 (78,1)	NS
Augment de la dispnea, n (%)	24 (68,6)	183 (66,5)	207 (66,8)	NS
Color de l'esperut:				
- Incolor, n (%)	13 (37,1)	113 (41,1)	126 (40,6)	
- Groguenc, n (%)	8 (22,9)	74 (26,9)	82 (26,5)	
- Groguenc-verdós, n (%)	14 (40,0)	88 (32,0)	102 (32,9)	NS
Purulència de l'esperut, n (%)	22 (62,9)	162 (58,9)	184 (59,4)	NS
Febre, n (%)	4 (11,4)	21 (7,6)	25 (8,1)	NS
Tipus d'exacerbació*:				
- Tipus I, n (%)	8 (22,9)	77 (28,0)	85 (27,4)	
- Tipus II, n (%)	24 (68,6)	129 (46,9)	153 (49,4)	
- Tipus III, n (%)	3 (8,6)	69 (25,1)	72 (23,2)	<0,05
PCR, mediana (AIQ)	13,5 (32)	18 (31)	18 (31)	NS
Fàrmacs administrats en l'exacerbació:				
- β -adrenèrgics d'acció curta, n (%)	4 (11,4)	103 (37,5)	107 (34,5)	<0,001
- Corticoides orals, n (%)	5 (14,3)	48 (17,5)	53 (17,1)	NS

PCR: Proteïna C reactiva; AIQ: amplitud interquartil

*Tipus I: tots els criteris d' Anthonisen presents (augment de la dispnea, augment del volum d'expectoració i purulència de l'esperut); tipus II: només dos criteris presents; tipus III: només un criteri present

Figura 1. Esquema general de l'estudi

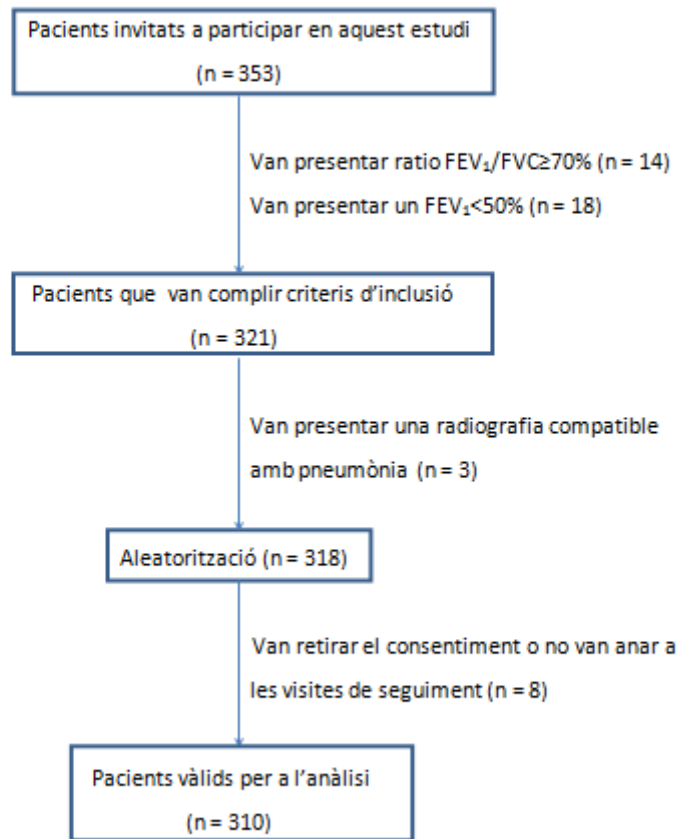
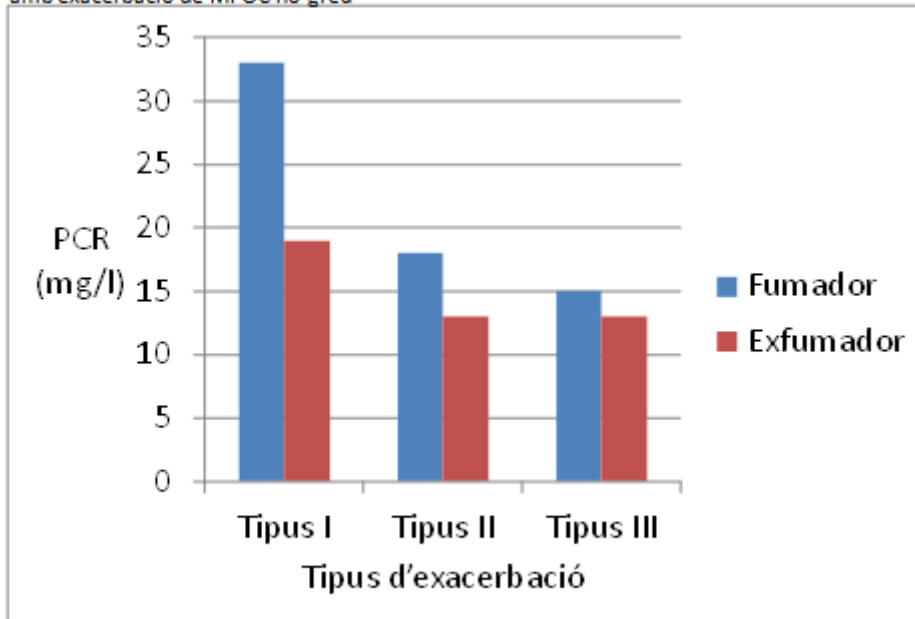


Figura 2. Medianes de PCR segons tipus d'exacerbació i estat de tabaquisme dels pacients amb exacerbació de MPOC no greu



En 307 pacients es va obtenir una determinació de PCR en el moment de la seva inclusió en l'estudi (99%). D'aquests, 99 van presentar concentracions de fins a 10 mg/l (31,6%), 72 pacients van presentar concentracions d'entre 11 i 20 mg/l (23,2%), 81 valors entre 21 i 50 mg/l (26,1%) i 56 més concentracions superiors a 50 mg/l (18,1%). En comportar-se la PCR com una variable que no seguia una distribució normal es va calcular la mediana i l'amplitud interquartil, que van ser de 18 mg/l i 31 mg/l, respectivament, essent lleugerament inferior entre els que van presentar una MPOC lleu (13,5 mg/l entre els pacients amb MPOC lleu enfront a 18 mg/l observat en aquells amb MPOC moderada). No hi va haver

diferències estadísticament significatives entre les concentracions de PCR amb la presència de les comorbiditats analitzades en aquest estudi ni tampoc amb el sexe o l'edat. En canvi, les seves concentracions van ser més elevades entre els pacients amb exacerbacions de tipus I (mediana: 31 mg/l, amplitud interquartil 54 mg/l), que entre els pacients amb exacerbacions de tipus II i III (16 i 14,5 mg/l, respectivament, $p < 0,001$). També van ser més elevades entre els fumadors que en els exfumadors (21 mg/l enfront 14,5 mg/l, respectivament, $p < 0,01$). A la figura 2 es descriuen les concentracions mitjanes de PCR segons tipus d'exacerbació i estat de fumador.

3. DISCUSSIÓ

No varem assolir la mida mostral calculada. Els problemes de reclutament es van deure fonamentalment per l'elevat nombre de pacients que ja estaven prenent tractament antibiòtic en el moment de la suposada inclusió en l'estudi (xifra no quantificada), el reduït nombre de subjectes correctament diagnosticats d'MPOC, a la presència inusualment baixa d'exacerbacions durant una de les estacions hivernals i a la baixa motivació de molts investigadors degut a la manca d'un incentiu econòmic adient. Atès que aquest treball estava planificat per fer finalitzat en tres anys i com que era improbable assolir una millora en el ritme d'inclusió dels pacients, es va suspendre sense haver assolit la grandària mostral requerida.

En el nostre estudi només es van reclutar pacients amb diagnòstic espiromètric d'MPOC no greu majors de 40 anys i que haguessin fumats almenys 10 paquets-any⁹. La majoria d'estudis en atenció primària s'han dut a terme amb pacients amb bronquitis crònica (sense necessitat d'estudi espiromètric), fent probable en aquests casos la inclusió de pacients sense una obstrucció crònica al flux aeri. Per aquest motiu, és difícil comparar els resultats d'aquest estudi amb altres realitzats en atenció primària.

Una altra fortalesa del nostre estudi és l'ús de la PCR, que no s'ha utilitzat fins ara en atenció primària en pacients amb exacerbació de la seva MPOC. En

una mica més de la meitat dels casos, els nivells d'aquest marcador van ser inferiors a 20 mg/l, suggerint una etiologia viral. Stolz et al¹⁰ van observar en un estudi hospitalari que aquells pacients que ingressaven amb baixos nivells de PCR no semblaven beneficiar-se dels antimicrobians, suggerint de manera similar una etiologia no bacteriana. Hurst et al¹¹ van avaluar el valor de 36 biomarcadors en 90 pacients abans i durant una exacerbació de l'MPOC, observant que el biomarcador més selectiu que diferencia una exacerbació dels símptomes de la variació dia a dia va ser la PCR.

La sensibilitat i l'especificitat de la PCR a 50 mg/l per a la confirmació de l'exacerbació van ser en aquest estudi de 74,4 i 57,5%. Més recentment, Bircan et al¹² van utilitzar un punt de tall de PCR de 10 mg/l per predir una exacerbació de l'MPOC, en aquest estudi, el nivell de PCR va tenir una sensibilitat i una especificitat del 72,5 i el 100%, respectivament. Stolz et al¹³ van demostrar que un valor de PCR de 50 mg/l va tenir una sensibilitat del 93,8% per detectar una infecció bacteriana. L'elevació en els nivells de PCR no és un fenomen poc freqüent en pacients amb MPOC en fase estable; Mannino et al¹⁴ van revelar que fins a un 52% dels pacients amb MPOC moderada a greu tenien nivells de PCR superiors a 30 mg/l i nivells per sobre de 100 mg/l es presentaven en un 23% d'aquests pacients amb una funció pulmonar més pobre. Daniels et al¹⁵ van observar que el 41% de les

exacerbacions greus en pacients hospitalitzats presentaven unes concentracions de PCR >50 mg/l. En el nostre estudi aquest percentatge va ser només d'una mica més del 18%, probablement perquè es tractaven de pacients amb un grau de malaltia lleu-moderada tractats a la comunitat.

Font de finançament

Per a la realització d'aquest estudi hem rebut una beca per part del Fons d'Investigació Sanitària (número: PI060409), de l'European Regional Development Fund, una beca "Isabel Fernández" per la realització de la tesi doctoral i una beca predoctoral de l'Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol. Cap d'aquestes institucions ha tingut paper en el disseny, desenvolupament o anàlisi de les dades d'aquest estudi.

Conflictes d'interès

Ana Moragas declara haver rebut una beca de recerca de la Comissió Europea (Seventh Programme Framework) i de l'Institut de Salut Carlos III. Carles Llor declara haver rebut beques de recerca de la Comissió Europea (Sixth i Seventh Programme Frameworks), Societat Catalana de Medicina de Família i Institut de Salut Carlos III i remuneració per ponències de LiveMed. Marc Miravittles declara haver rebut honoraris per ponències de Bayer-Schering, Boehringer Ingelheim, Pfizer, Nycomed, AstraZeneca i Novartis,

pagaments per al desenvolupament de presentacions educacionals de Bayer-Schering, ha servit en comitès de supervisió de Bayer-Schering, Boehringer Ingelheim, Pfizer, Nycomed, GlaxoSmithKline, Almirall, AstraZeneca i Novartis i haver rebut remuneració per consultories de Bayer-Schering, Boehringer-Ingelheim, Pfizer, Nycomed, GlaxoSmithKline, Almirall, AstraZeneca i Novartis. Silvia Hernández i Carolina Bayona declaren no tenir conflictes d'interès.

Agraïments

A tots els investigadors de l'estudi, tant els metges responsables de la inclusió dels pacients en l'estudi com dels professionals d'infermeria que van realitzar l'estudi espiromètric i la determinació de la proteïna C reactiva.

BIBLIOGRAFIA

1. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2006;28:523–32.
2. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, et al. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Resp Crit Care Med*. 2007; 176:532–55.

3. Miravittles M, Soriano JB, García-Río F, Muñoz L, Duran-Tauleria E, Sánchez G, et al. Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax*. 2009;64:863–8.
4. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005; 60:925–31.
5. Llauger Roselló MA, Pou MA, Domínguez L, Freixas M, Valverde P, Valero C; Grup Emergent de Recerca en Malalties Respiratòries (Unitat de Suport a la Recerca de Barcelona-IDIAP Jordi Gol). Atención a la EPOC en el abordaje al paciente crónico en atención primaria. *Arch Bronconeumol*. 2011;47:561–70.
6. Soler J, Sánchez L, Latorre M, Alamar J, Román P, Perpiñá M. Impacto asistencial hospitalario de la EPOC. Peso específico del paciente con EPOC de alto consumo sanitario. *Arch Bronconeumol*. 2001; 37:375–81.
7. Llor C, Moragas A, Hernández S, Bayona C, Miravittles M. Efficacy of antibiotic therapy for acute exacerbations of mild to moderate COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186:716–23.
8. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CPW, Hershfield ES, Harding GKM, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med*. 1987;106:196–204.
9. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (updated 2011). Gig Harbor, WA: Medical Communications Resources, Inc, 2011. www.gold-copd.org
10. Stolz D, Tamm M. Discriminate use of antibiotics for exacerbation of COPD. *Curr Opin Pulm Med*. 2009;15:126–32.
11. Hurst JR, Donaldson GC, Perera WR, Wilkinson TM, Bilello JA, Hagan GW, et al. Use of plasma biomarkers at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:867–74.
12. Bircan A, Gokirmak M, Kilic O, Ozturk O, Akkaya A. C-reactive protein in patients with chronic obstructive pulmonary disease: role of infection. *Med Princ Pract*. 2008;17:202–8.
13. Stolz D, Christ-Crain M, Gencay MM, Bingisser R, Huber PR, Müller B, et al. Diagnostic value of signs, symptoms and laboratory values in lower respiratory tract infection. *Swiss Med Wkly*. 2006;136:434–40.
14. Mannino DM, Ford ES, Redd SC. Obstructive and restrictive lung disease and markers of inflammation: data from the Third National Health and Nutrition Examination. *Am J Med*. 2003;114:758–62.
15. Daniels JMA, Schoorl M, Snijders D, et al. Procalcitonin vs C-reactive protein as predictive markers of response to antibiotic therapy in acute exacerbations of COPD. *Chest*. 2010;138:1108–15.