

EDITORIALES

Antibióticos a largo plazo en la EPOC: ¿más beneficio que perjuicio?

*Marc Miravittles¹

¹ Servicio de Neumología, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España; CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Barcelona, España.

*Correspondencia: Dr. Marc Miravittles, Servei de Pneumologia, Hospital Vall d'Hebron, P. Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona, España
Tel: +34932746083 Fax: +34932746157
Correo electrónico: mmiravittles@vhebron.net

Véase el artículo relacionado de James y cols. *Prim Care Respir J* 2013; 22(3): pp 271

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se caracteriza por episodios recurrentes de exacerbaciones, definidos por un aumento agudo de los síntomas respiratorios. Estas exacerbaciones son la causa principal de visitas al médico y mortalidad, en particular en la EPOC grave, por lo que la prevención de tales episodios es uno de los objetivos fundamentales del tratamiento de la EPOC.¹

Teniendo en cuenta este objetivo, a principios del decenio de 1970 se realizaron algunos estudios sobre el uso de antibióticos a largo plazo en pacientes con bronquitis crónica y frecuentes exacerbaciones infecciosas. La mayor parte de estos estudios se caracterizaron por muestras de pequeño tamaño y defectos importantes en su diseño.² Aunque demostraron una ligera disminución de las exacerbaciones en general, cundió la preocupación por la aparición de resistencias bacterianas. Con el desarrollo de nuevos medicamentos inhalados para la EPOC, de mayor eficacia, se abandonó en general esta estrategia terapéutica y no se han vuelto realizar más estudios hasta hace poco tiempo.

Las directrices actuales recomiendan el uso de broncodilatadores de acción prolongada y antiinflamatorios (corticosteroides), junto con medidas no farmacológicas, como rehabilitación pulmonar, para prevenir las exacerbaciones de la EPOC.¹ Sin embargo, algunas de estas exacerbaciones (o la mayoría) tienen un origen infeccioso, y los broncodilatadores y antiinflamatorios nunca previenen del todo estos episodios en los pacientes con EPOC que presentan una infección crónica y tienen bronquiectasias asociadas. De hecho, algunos datos indican que el uso de corticosteroides inhalados (CI) podría incluso aumentar la cantidad de bacterias en las vías respiratorias de estos pacientes,³ lo cual guardaría relación con el incremento observado del riesgo de neumonía.⁴

Los pacientes con EPOC presentan diferentes genotipos clínicos, por lo cual no solo el tratamiento⁵, sino también la prevención de las exacerbaciones⁶, son diferentes en función del fenotipo. Los pacientes con exacerbaciones bacterianas frecuentes, caracterizados por un esputo oscuro, y que a menudo tienen bronquiectasias cuando se les estudia con tomografía computarizada (TC) representan un fenotipo particular, el fenotipo "infeccioso".⁷ Los pacientes que, a pesar de un tratamiento óptimo, siguen experimentando exacerbaciones bacterianas requieren tratamiento complementario para controlar y (si es posible) erradicar la infección bacteriana de las vías respiratorias.

Se desconoce la frecuencia del uso actual de antibióticos a largo plazo para prevenir las exacerbaciones de la EPOC en la práctica clínica. En este número de PCRJ, James y cols. investigaron el uso de este tratamiento en el Reino Unido en un estudio de cohortes retrospectivo de una gran base de datos de atención primaria entre 2000 y 2009.⁸ Los resultados demuestran que rara vez se utilizaban antibióticos a largo plazo (solo 567 pacientes de 92.576; 0,61%) y, lo que es interesante, las tetraciclinas y la penicilina eran los antibióticos más empleados, seguidos de los macrólidos. Estos resultados indican que la elección del antibiótico estaba más influida por los antiguos estudios de la bronquitis crónica que por los nuevos datos del uso de macrólidos en la fibrosis quística o la bronquiectasia. Sin embargo, el uso de macrólidos aumentó después de 2005, lo que denota una influencia de estudios más recientes en los pacientes con enfermedades respiratorias crónicas. Es conveniente señalar que este es el primer estudio que proporciona un cálculo de la prevalencia del uso de este tipo de tratamiento para la EPOC en la comunidad, y los resultados señalan que el uso de antibióticos a largo plazo hasta 2009 en el Reino Unido era infrecuente. Sería interesante comprobar si se ha producido un aumento, después de la publicación de nuevos estudios, del uso de moxifloxacino en pulsos⁹ o macrólidos en los últimos 5 años.^{10,11} Estos estudios se han realizado con poblaciones grandes y bien definidas y, en general, han obtenido resultados positivos en la prevención de las exacerbaciones cuando se utilizan antibióticos a largo plazo además de la medicación habitual de la EPOC.

A pesar de los resultados positivos en la prevención de las exacerbaciones en los pacientes con EPOC, hay que recordar que el tratamiento a largo plazo con antibióticos, y en particular con macrólidos, tiene efectos secundarios importantes y riesgo de aparición de resistencias bacterianas,^{11,12} que afectan de manera adversa no solo a los pacientes tratados, sino también a la

resistencia a los macrólidos en la comunidad.¹³ En este contexto, se ha considerado como resultado muy positivo que solo el 0,61% de los pacientes con EPOC en el Reino Unido recibiesen esta alternativa terapéutica.⁸ No obstante, está claro que una pequeña subpoblación de pacientes con EPOC se beneficia de esta estrategia. La dificultad real es proporcionar este tratamiento al paciente adecuado y evitar el uso excesivo de antibióticos a largo plazo en la comunidad. La mayoría de las directrices no recomienda el uso de antibióticos a largo plazo basándose en una evaluación negativa del posible beneficio y perjuicio, pero no tienen en cuenta la población concreta en que el beneficio supera claramente el perjuicio.¹ Las directrices españolas recientes para la EPOC indican que puede considerarse el tratamiento a largo plazo con macrólidos en los pacientes con EPOC grave y frecuentes exacerbaciones o ingresos en el hospital, a pesar de un tratamiento farmacológico y no farmacológico óptimo, y siempre con un control clínico y bacteriológico estricto en centros de referencia.¹⁴ Esta recomendación coincide con la expresada por otros expertos en revisiones recientes de este tipo de tratamiento.^{12,15}

El tratamiento con antibióticos a largo plazo es un claro ejemplo de la colaboración necesaria entre la atención primaria y la atención secundaria. Los médicos de atención primaria deben estar atentos a la posibilidad de identificar a los pacientes que puedan beneficiarse de este tratamiento, mientras que los médicos de atención secundaria deben evaluar la idoneidad de los pacientes, optimizar el tratamiento basal, investigar la presencia de bronquiectasias y posible infección bronquial crónica - incluidos los patrones de resistencia a antibióticos de los microorganismos identificados - y estudiar la función cardíaca y hepática antes de iniciar un tratamiento a largo plazo con macrólidos.

Sin embargo, hay que abordar algunas cuestiones antes de recomendar en general el uso de antibióticos a largo plazo en la EPOC. Dichas cuestiones son las siguientes: no está claro cuál es el mejor antibiótico ni si es mejor usar el mismo medicamento o alternar antibióticos diferentes, y tampoco se sabe con exactitud cuál es la dosis mejor de los macrólidos y, una vez iniciados, cuánto debe durar el tratamiento. Por todos estos motivos, el uso de antibióticos a largo plazo en la EPOC debe limitarse a un subgrupo (fenotipo) muy selectivo de pacientes sometidos a una estrecha supervisión en el ámbito de la atención primaria secundaria.

Conflictos de intereses Marc Miravittles ha recibido honorarios por conferencias de Boehringer Ingelheim, Pfizer, AstraZeneca, Bayer Schering, Novartis, Talecris-Grifols, Takeda-Nycomed, Merck, Sharp & Dohme y Novartis, y honorarios por asesoramiento de Boehringer Ingelheim, Pfizer, GSK, AstraZeneca, Bayer Schering, Novartis, Almirall, Merck, Sharp & Dohme, Talecris-Grifols y Takeda-Nycomed.

Artículo encargado sin revisión externa; aceptado el 5 de julio de 2013; publicado en Internet el 21 de agosto de 2013

© 2013 Primary Care Respiratory Society UK. Reservados todos los derechos

<http://dx.doi.org/10.4104/pcrj.2013.00074>

Prim Care Respir J 2013; 22(3): 261-262

Bibliografía

1. Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A. 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. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201204-0596PP>
2. Staykova T, Black PN, Chacko EE, Poole P. Prophylactic antibiotic therapy for chronic bronchitis. Cochrane Review. Published online: 21 Jan 2009. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD0041105>
3. Garcha DS, Thurston SJ, Patel ARC, et al. Changes in prevalence and load of airway bacteria using quantitative PCR in stable and exacerbated COPD. *Thorax* 2012; **67**: 1075-80. <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-201924>
4. Singh S, Amin AV, Loke YK. Long-term use of inhaled corticosteroids and the risk of pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA* 2009; **169**:219-29.
5. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, et al. Blood eosinophils to direct corticosteroid treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease a randomized placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; **186**: 48-55. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201108-1553OC>
6. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Soriano J. Treatment of COPD by clinical phenotypes. Putting old evidence into clinical practice. *Eur Respir J* 2013; **41**:1252-6. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00118912>
7. Matkovic Z, Miravittles M. Chronic bronchial infection in COPD. Is there an infective phenotype? *Respir Med* 2013; **107**:10-22. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2012.10.024>
8. James GD, Petersen I, Nazareth I, Wedzicha JA, Donaldson GC. Use of long-term antibiotic treatment in COPD patients in the UK: a retrospective cohort study. *Prim Care Respir J* 2013; **22**(3):271-7. <http://dx.doi.org/10.4104/pcrj.2013.00061>
9. Sethi S, Jones PW, Theron MS, et al. for the PULSE Study group. Pulsed moxifloxacin for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Respir Res* 2010; **11**:10. <http://dx.doi.org/10.1186/1465-9921-11-10>
10. Seemungal TA, Wilkinson TM, Hurst JR, Perera WR, Sapsford RJ, Wedzicha JA. Long-term erythromycin therapy is associated with decreased chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; **178**:1139-47. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200801-1450C>
11. Albert RK, Connett J, Bailey WC, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011; **365**:689-98. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1104623>
12. Ray WA, Murray KT, Hall K, Arbogast PG, Stein CM. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *N Engl J Med* 2012; **366**:1881-90. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1003833>
13. Serisier DJ. Risks of population antimicrobial resistance associated with chronic macrolide use for inflammatory airway diseases. *Lancet Respir Med* 2013; **1**:262-74. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(13\)70038-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(13)70038-9)
14. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, et al. Spanish COPD guidelines (GesEPOC). Pharmacological treatment of stable COPD. *Arch Bronconeumol* 2012; **48**:247-57. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2012.04.001>
15. Spagnolo P, Fabbri LM, Bush A. Long-term macrolide treatment for chronic respiratory disease. *Eur Respir J* 2013; **42**:239-51. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00136712>