

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

Uso de tratamiento con antibióticos a largo plazo en pacientes con EPOC en el Reino Unido: estudio de cohortes retrospectivo

Gareth Dean Russell James^{1,2}, Irene Petersen¹, Irwin Nazareth¹, Jadwiga A Wedzicha²,
*Gavin C Donaldson²¹ Department of Primary Care and Population Health, UCL Medical School, Royal Free Campus, Londres, Reino Unido² Centre for Respiratory Medicine, University College London, Royal Free Campus, Londres, Reino Unido

Recibido originalmente el 9 de octubre de 2012; presentado de nuevo el 11 de enero 2013; revisado el 16 de enero de 2013; revisado otra vez el 3 de abril de 2013; aceptado el 12 de abril de 2013; publicado en Internet el 9 de julio de 2013

Resumen

Información básica: Las exacerbaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) son una carga para los pacientes y suponen un coste importante para los servicios sanitarios. El tratamiento antibiótico a largo plazo puede prevenir las exacerbaciones, pero en la actualidad no lo recomiendan las directrices terapéuticas.

Objetivos: Identificar el tipo y la prevalencia de los tratamientos orales a largo plazo con antibióticos que se prescriben a los pacientes con EPOC y evaluar las características de los pacientes relacionadas con el uso a largo plazo de antibióticos.

Métodos: Se estudió una cohorte retrospectiva utilizando todas las consultas elegibles en la base de datos de atención primaria *The Health Improvement Network* (THIN) del Reino Unido entre 2000 y 2009. Identificamos a los pacientes con EPOC y a los que recibían un ciclo de antibióticos a largo plazo. Los ciclos a largo plazo se definieron como ≥ 6 meses de duración con $< 50\%$ de tratamiento concomitante con corticosteroides orales.

Resultados: Identificamos a 92.576 pacientes con EPOC, pero solo 567 (0,61%) habían recibido 998 ciclos de antibióticos a largo plazo. El periodo de seguimiento medio fue de 3 años y 10 meses. La mediana de la duración de los ciclos con antibióticos a largo plazo fue de 280 días (intervalo intercuartílico 224, 394) y 58 pacientes (0,06%) recibieron antibióticos de forma continua durante > 2 años. Los antibióticos más utilizados a largo plazo fueron oxitetraciclina, doxiciclina y penicilina. Los menos usados fueron azitromicina, eritromicina y claritromicina. Apenas se emplearon ciclos alternativos de antibióticos. Los varones, los pacientes de 50-79 años, las personas no fumadoras y los pacientes con mala función pulmonar tuvieron más probabilidades de recibir antibióticos a largo plazo.

Conclusiones: Son relativamente pocos los pacientes con EPOC que reciben actualmente antibióticos a largo plazo. Se precisan más estudios clínicos para determinar la eficacia de este tratamiento. Si es beneficioso, el uso de este tratamiento se debería incorporar a las directrices clínicas.

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

GDR James et al. *Prim Care Respir J* 2013; 22(3): 271-277<http://dx.doi.org/10.4104/pcrj.2013.00061>**Palabras clave** EPOC, antibióticos, a largo plazo, cohorteVéase el editorial relacionado de Miravittles en *Prim Care Respir J* 2013; 22(3): pp 261La versión íntegra de este artículo, con el apéndice electrónico, está disponible en Internet en www.thepcrj.org

Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una causa importante de mortalidad en todo el mundo.^{1,2} Según los cálculos, 900.000 personas padecen esta enfermedad solo en el Reino Unido,³ y los costes que supone para el *National Health Service* (NHS) superan los 253 millones de libras al año.⁴

* **Autor para la correspondencia:** Dr Gavin C Donaldson, Centre for Respiratory Medicine, University College London, Royal Free Campus, Rowland Hill Street, Hampstead, London NW3 2PF, UK. Tel: +44 (0)20 7794 0500, ext 34308. Correo electrónico: g.donaldson@ucl.ac.uk

Muchos pacientes experimentan exacerbaciones durante la evolución de la EPOC.⁵ Se trata de episodios de empeoramiento agudo de los síntomas respiratorios que reducen la calidad de vida,⁶ aceleran el deterioro de la función pulmonar⁷ y pueden causar la muerte.⁵ Un tercio de los pacientes con EPOC moderada o grave sufren dos o más exacerbaciones al año.⁸ El tratamiento de las exacerbaciones representa el 60% del coste total de la EPOC para el NHS⁹ y generalmente consiste en un ciclo breve de antibióticos, corticosteroides orales o ambos, pero los casos más graves requieren hospitalización.³

Los tratamientos farmacológicos y fisiológicos actuales para prevenir las exacerbaciones consisten en tratamiento diario con broncodilatadores de acción prolongada, corticosteroides inhalados o ambos, junto con rehabilitación pulmonar, abandono del tabaquismo y vacunación antigripal.¹⁰ Aunque estos tratamientos disminuyen las tasas de exacerbación, son necesarias estrategias adicionales.

Una posibilidad es el tratamiento antibiótico a largo plazo, pero hay pocas pruebas de su efecto beneficioso. Los estudios clínicos publicados en el decenio de 1970 indicaron solo una ligera disminución de la frecuencia de las exacerbaciones, y no hay estudios recientes con estos antibióticos antiguos. En un ensayo clínico de moxifloxacino en pulsos no se observó una reducción significativa de la frecuencia de las exacerbaciones en la población por intención de tratar.¹¹ Un análisis *post hoc* reveló una disminución significativa de dicha frecuencia en pacientes con producción de esputo mucopurulento/purulento. Los mayores éxitos se han conseguido con macrólidos. En un extenso estudio reciente de 1.142 pacientes con EPOC aleatorizados para recibir 250 mg de azitromicina o placebo al día, la frecuencia de las exacerbaciones descendió significativamente, de 1,83 por año-paciente con placebo a 1,48 por año-paciente con azitromicina.¹² La razón de tasas (a partir de la regresión binomial negativa) fue de 0,83. En un ensayo clínico de menor tamaño, aleatorizado y controlado con placebo de eritromicina administrada en una dosis de 250 mg dos veces al día se observó una disminución significativa, de una mediana de dos exacerbaciones al año con placebo a una exacerbación al año con eritromicina. La razón de tasas de la modelización lineal generalizada fue de 0,65.¹³

En la actualidad, las directrices de tratamiento de la EPOC del *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE)³ y la *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD)¹⁴ no recomiendan el tratamiento antibiótico a largo plazo por la incertidumbre clínica y la preocupación por la seguridad en lo que respecta al beneficio, sobre todo el desarrollo de bacterias resistentes. A pesar de las directrices, se prescribe tratamiento antibiótico a largo plazo porque en ocasiones se ve a estos pacientes en centros clínicos, pero su prevalencia y sus características se desconocen, por lo que esta información es útil.

Empleando información de la base de datos de atención primaria *The Health Improvement Network* (THIN), este estudio pretende identificar el número y el tipo de antibióticos prescritos a largo plazo a pacientes con EPOC por médicos generales (MG) y

la duración del tratamiento, y evaluar las características de los pacientes asociadas al uso de antibióticos a largo plazo.

Métodos

Origen de los datos

En el Reino Unido, alrededor del 98% de los pacientes están registrados con un MG¹⁵ y la EPOC se trata primordialmente en consultorios de medicina general. En el transcurso de las consultas con el MG se registran los síntomas y el diagnóstico, indicadores de salud como el peso y la presión arterial, y los medicamentos prescritos. La THIN contiene historiales anonimizados del 6% de la población del Reino Unido (<http://www.epic-uk.org/our-data/statistics.shtml>) y se ha validado para investigación farmacoepidemiológica.¹⁶ Esta base de datos es muy representativa de la práctica general en el Reino Unido en cuanto a edad, sexo y tabaquismo.^{17,18} Los datos de prescripción son comparables a una estadística nacional¹⁹ y se reembolsan > 98% de las recetas.²⁰ En el Reino Unido, los MG no son necesarios para registrar la indicación de las prescripciones y lo hacen menos del 65% de las veces.^{21,22} Los diagnósticos y los síntomas registrados se clasifican empleando códigos Read.²³ El grupo de datos también incluye el quintil de Townsend, una medida de la exclusión social donde el 5 indica la mayor exclusión y el 1 indica la menor exclusión.²⁴ La prevalencia, los datos demográficos, el tabaquismo y la mortalidad de los pacientes con EPOC en la THIN son similares a los datos nacionales.²⁵

El esquema de la THIN para obtener y proporcionar datos de pacientes anónimos a los investigadores fue aprobado por el *South-East Multicenter Research Ethics Committee* (MREC) del *National Health Service* en 2002. El presente estudio también fue revisado por el Comité de revisión científica de la THIN.

Población del estudio

Identificamos a pacientes de 35-89 años entre el 1 de enero de 2000 y el 31 de diciembre de 2009 con un diagnóstico de EPOC. El diagnóstico se basó en los códigos de *Quality and Outcomes Framework* (QOF) para la EPOC. Se ha demostrado que estos códigos seleccionan un subgrupo de pacientes con una prevalencia, una distribución geográfica y una distribución por edades y sexos semejantes a las de otras encuestas nacionales de la EPOC²⁵, y se han empleado en otros estudios de esta enfermedad.²⁶ Los pacientes pudieron incorporarse al estudio a más tardar el 1 de enero de 2000, el momento en que el paciente acudió a la consulta, la fecha de su 35 cumpleaños o del diagnóstico de EPOC, o la fecha en que el consultorio empezó a aportar datos a la THIN. Los datos de los pacientes elegibles se recopilaron hasta la fecha de la muerte, la transferencia a otra consulta o el 31 de diciembre 2009, lo que ocurriera primero. Para incluir a las consultas en la THIN, debían cumplir criterios de registro aceptables, es decir, historiales de buena calidad y tasas de mortalidad semejantes a las tasas de mortalidad nacionales específicas de la edad y el sexo previstas en el Reino Unido²⁷ a fin de garantizar la exactitud en el registro de los datos.

La información sobre el sexo, la edad, la última situación registrada del consumo de tabaco (fumador activo/no fumador),

el volumen espiratorio máximo en 1 segundo (FEV_1), la capacidad vital forzada (FVC), el cociente FEV_1/FVC y el valor del quintil de Townsend se extrajeron de la base de datos. La FEV_1 teórica, se determinó utilizando la edad, el sexo y la talla. Se consideraron como mediciones válidas valores de FEV_1 y FVC de 0,3 a 7,0 l.

Antibióticos

Se puede tratar a los pacientes con una variedad muy amplia de antibióticos, por lo que limitamos nuestro análisis a 10 antibióticos orales. La elección se basó en los datos de estudios clínicos sobre el uso a largo plazo de azitromicina, eritromicina, moxifloxacino, claritromicina, oxitetraciclina, penicilina y doxiciclina (un equivalente de tetraciclina). Además, identificamos los antibióticos recetados a los pacientes con EPOC en la THIN e incluimos los tres restantes más utilizados (amoxicilina, amoxicilina-ácido clavulánico y ciprofloxacino). Por último, examinamos los ciclos en que se habían prescrito estos antibióticos de forma alternativa, pero limitamos su combinación a solo dos antibióticos diferentes en un ciclo a largo plazo.

En ensayos clínicos recientes de antibióticos a largo plazo para la reducción profiláctica de las exacerbaciones el tratamiento duró 12 meses,^{11-13,28} pero en algunos de los estudios antiguos el periodo terapéutico fue más breve.²⁹ Por consiguiente, nos centramos en ciclos de antibióticos de ≥ 6 meses de duración (a largo plazo) para no identificar ciclos de antibióticos repetidos en pacientes con exacerbaciones frecuentes.

Datos de recetas

Recabamos de cada paciente información sobre todas sus recetas de antibióticos orales junto con sus registros de diagnósticos médicos el día de la prescripción. La duración de la prescripción se calculó dividiendo la cantidad recetada entre el número de comprimidos que había que tomar al día (posología). Se utilizó una imputación *hot deck* (por clases) con ajuste respecto a la cantidad recetada para sustituir los datos omitidos por una estimación basada en la posología típica de cada antibiótico.³⁰ Los ciclos de antibióticos a largo plazo consisten en una serie de recetas consecutivas, pero puede haber interrupciones entre las recetas si el paciente se salta o pospone una cita o retrasa la renovación de la siguiente receta. Establecimos 10 días como periodo máximo entre el final de un ciclo y el comienzo del siguiente para que dos ciclos se considerasen continuos. La duración del ciclo se calculó desde el principio de la primera prescripción hasta el final de la última.

Los pacientes con EPOC pueden experimentar exacerbaciones agudas en brotes y recibir ciclos repetidos de antibióticos, corticosteroides orales o ambos.^{26, 31} Con el fin de evitar en la medida de lo posible una clasificación errónea, excluimos los ciclos de antibióticos a largo plazo en los que $\geq 50\%$ de las recetas de antibióticos individuales se acompañaban de una receta de corticosteroides orales. El análisis de sensibilidad reveló que la distribución relativa de los tipos de antibióticos utilizados para los ciclos a largo plazo era la misma con independencia de que los ciclos se acompañaran del 0%, $<50\%$ o $\leq 100\%$ de recetas de corticosteroides orales (datos no mostrados).

Análisis estadístico

Las características de los pacientes se describieron empleando medias y porcentajes. Los ciclos a largo plazo con cada tipo de antibiótico se describieron por su frecuencia y el número de pacientes individuales que los habían recibido, su duración, la mediana del intervalo intercuartílico (IIC) y su dosis en mg/día.

Los ciclos a largo plazo se desglosaron en los que habían empezado en los cinco primeros años del estudio y los que habían empezado en los cinco últimos años. También se calcularon el número de ciclos a largo plazo por 1.000 años-paciente y el porcentaje del tiempo invertido por los pacientes en el tratamiento a largo plazo.

Empleamos una regresión logística para evaluar los factores relacionados con el uso de antibióticos a largo plazo tras un ajuste inicial respecto a la edad y el sexo, y de nuevo después de ajustar respecto a la edad, el sexo, el tabaquismo y el quintil de Townsend. A continuación se evaluó por separado el efecto de la gravedad de la EPOC en la administración de tratamiento antibiótico a largo plazo haciendo una regresión logística en los pacientes con datos de FEV_1/FVC ajustando respecto a la edad, el sexo, el tabaquismo y el quintil de Townsend. La integridad de los datos fue del 100% para la edad y el sexo, del 95% para el quintil de Townsend, del 91% para el tabaquismo, del 72% para el FEV_1 , del 52% para el FVC y del 65% para el FEV_1/FVC . Todos los análisis estadísticos se realizaron con Stata versión 12.0 (Stata Corporation, Texas, EE.UU.).

Resultados

Características de los pacientes

Se registró a 2.839.694 pacientes de 35-89 años en 419 consultas elegibles en la THIN entre 2000 y 2009. De ellos, 92.576 (3%) tenían una historia clínica de EPOC. El periodo medio en que los pacientes con EPOC estuvieron registrados en una consulta general desde el diagnóstico de la enfermedad fue de 3 años y 10 meses. Los pacientes con EPOC tenían predominantemente una edad madura o avanzada, más del 96% tenía > 50 años, un tercio seguía fumando y sus valores teóricos medios de FEV_1 , FEV_1/FVC y FEV_1/FEV_1 indicaban que padecían EPOC (Tabla 1).

Los pacientes con EPOC recibieron 749.412 recetas individuales de antibióticos. Los 10 antibióticos más recetados representaban el 76% de las recetas totales de los pacientes con EPOC; no se dispuso de información posológica del 15% de las recetas.

Se prescribieron 998 ciclos a largo plazo (≥ 6 meses) a 567 pacientes (0,61%) y se utilizaron en el análisis. Los pacientes recibieron en promedio dos ciclos a largo plazo (Tabla 2). Esto corresponde a tres ciclos por 1.000 años-paciente en todos los pacientes con EPOC. La mediana de la duración de los ciclos fue de 280 días (IIC 224, 394). En los 233 pacientes con dos o más ciclos consecutivos de antibióticos no hubo diferencias en la mediana de la duración de los primeros ciclos (280 días, IIC 224, 394) en comparación con los ciclos posteriores. Los ciclos consistieron en una mediana de ocho recetas (IIC 5, 12). La mediana de la duración de cada prescripción fue de 28 días (IIC 28, 50). En

Tabla 1. Características de los pacientes con una historia clínica de EPOC

	Categoría	Frecuencia	%
Número total de pacientes	-	92.576	-
Edad (años)	35-49	4.116	4
	50-79	68.447	74
	80-89	20.013	22
	Desconocido	4.972	5
Sexo	Varones	49.839	54
	Mujeres	42.737	46
Quintil de Townsend	1 (menos desfavorecido)	14.424	16
	2	15.844	17
	3	18.701	20
	4	20.861	23
	5 (más desfavorecido)	17.774	19
	Desconocido	4.972	5
Tabaquismo	No fumadores	12.072	13
	Fumadores activos	27.336	30
	Exfumadores	44.380	48
	Desconocido	8.788	9
			Media
FEV ₁ (litros)	-	-	1,4
FVC (litros)	-	-	2,4
FEV ₁ /FVC	-	-	0,56
FEV ₁ /FEV ₁ teórico	-	-	0,59

EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica, FEV₁= volumen espiratorio máximo en 1 segundo, FVC = capacidad vital forzada.

los pacientes que recibieron un ciclo a largo plazo, el 31% de su tiempo en la consulta (1 año y 2 meses) se dedicó a tratamiento antibiótico a largo plazo. De los 998 ciclos, 811 (81%) no tuvieron prescripciones concurrentes de corticosteroides orales. En el resto (187, 19%) se recibieron corticosteroides orales de forma concomitante en una media de un 20% de recetas de antibióticos en un ciclo a largo plazo. Los 998 ciclos a largo plazo consistieron en 10.554 recetas en total; de ellas, en 1.347 (13%) se imputó su valor de dosis porque no estaba disponible. Si no hubiésemos utilizado la imputación hot deck en estas circunstancias, habría disminuido en 185 el número de ciclos a largo plazo estimados.

Los antibióticos más utilizados a largo plazo fueron oxitetraciclina, doxiciclina y penicilina (Tabla 1). Solo se identificaron dos ciclos alternativos (en un paciente) y cuatro ciclos de moxifloxacino diario. Desde 2005, los pacientes tuvieron significativamente más probabilidades de iniciar un ciclo a largo plazo de azitromicina ($p < 0,01$, Tabla 3) o claritromicina ($p < 0,01$) y significativamente menos probabilidades de iniciar un ciclo a largo plazo de penicilina ($p < 0,01$) u oxitetraciclina ($p = 0,03$). Los pacientes

tuvieron las mismas probabilidades de iniciar un ciclo a largo plazo de eritromicina ($p=0,25$), doxiciclina ($p=0,33$), ciprofloxacino ($p=0,58$) o amoxicilina ($p=0,89$). No había datos suficientes para evaluar los cambios en amoxicilina-ácido clavulánico, moxifloxacino o los antibióticos alternativos.

De los 998 ciclos de antibióticos, 489 carecieron de código diagnóstico asociado introducido en el registro de los días de prescripción durante el ciclo, 142 tuvieron códigos referentes a la EPOC y 304 tuvieron códigos relativos a trastornos o indicaciones en los que no estaba justificado el tratamiento antibiótico (p. ej. hipertensión, cefalea, ciática). Los 63 ciclos restantes tuvieron indicaciones como bronquiectasias (11 ciclos), apósito de una herida, rosácea, acné vulgar, foliculitis, esplenectomía, aspergilosis o infección por *Mycobacterium*, para las cuales se podían prescribir antibióticos a largo plazo. Si excluimos estos 63 ciclos, el número de pacientes con un ciclo a largo plazo disminuiría de 567 (0,61%) a 535 (0,58%).

Las posibilidades de recibir antibióticos a largo plazo fueron mayores en caso de ser varón y no fumador o tener 50-79 años (Tabla 4). No se dispuso de un índice obstructivo de todos los pacientes, pero de los que tenían datos de FEV₁/FVC, el 0,66% recibió un ciclo a largo plazo, en comparación con el 0,54% de los pacientes sin un registro de FEV₁/FVC. Los efectos de las variables sociodemográficas en la probabilidad de recibir un ciclo a largo plazo no variaron cuando se aplicó el modelo logístico únicamente a los pacientes con un registro de FEV₁/FVC. Sin embargo, en esta subpoblación, una mayor obstrucción de las vías respiratorias se asoció a mayores probabilidades de recibir un ciclo a largo plazo; una disminución de 1 unidad del FEV₁/FVC se asoció a una posibilidad del 1% (IC del 95% 1% a 2%) de recibir antibióticos a largo plazo.

Discusión

Resultados principales

Los resultados principales de este estudio son que el 0,61% de los pacientes con EPOC recibió un ciclo de antibióticos orales durante una mediana de 280 días. Los antibióticos más recetados fueron oxitetraciclina, doxiciclina y penicilina. La baja proporción de pacientes con EPOC que recibieron antibióticos a largo plazo se podría atribuir a que las directrices para el tratamiento de esta enfermedad no los recomiendan. La elección de antibióticos antiguos podría estar motivada por los costes o basada en la experiencia clínica, o se haría para reservar los nuevos tipos antibióticos para otras circunstancias. Es posible que los datos de los últimos ensayos clínicos no se hayan trasladado todavía enteramente a la práctica clínica porque observamos que el uso de azitromicina y claritromicina para tratamiento a largo plazo había aumentado significativamente en los últimos cinco años.

Hay una serie de motivos por los cuales los macrólidos son eficaces para reducir la frecuencia de las exacerbaciones. En un 50% de los pacientes con EPOC, las vías respiratorias inferiores están colonizadas por bacterias,³² y los pacientes colonizados tienen exacerbaciones más frecuentes.³³ Los pacientes con EPOC y exacerbaciones frecuentes también presentan marcadores infla-

Tabla 2. Ciclos de antibióticos a largo plazo (≥ 6 meses) en pacientes con EPOC

Antibiótico	Población con EPOC			Descripción del ciclo	
	N.º de pacientes	%	N.º de ciclos	Duración del ciclo (días) Mediana (IIC)	Dosis por día (mg) Mediana (IIC)
Oxitetraciclina	128	0,14	252	284 (224, 416)	500 (500, 879)
Doxiciclina	125	0,14	191	260 (224, 364)	100 (100, 100)
Penicilina	101	0,11	208	300 (225, 448)	631 (500, 1.000)
Claritromicina	69	0,07	109	300 (224, 392)	417 (250, 667)
Azitromicina	58	0,06	80	288 (238, 392)	250 (250, 292)
Ciprofloxacino	50	0,05	64	280 (210, 400)	500 (500, 1.000)
Amoxicilina	40	0,04	57	294 (224, 362)	750 (500, 1.000)
Eritromicina	9	0,01	24	242 (200, 320)	1.000 (1.000, 2.000)
Amoxicilina-ácido clavulánico	7	0,01	7	262 (231, 352)	1.125 (1.125, 1.875)
Moxifloxacino	3	0,00	4	355 (315, 385)	400 (400, 400)
Antibiótico alternativo	1	0,00	2	200 (198, 202)	300 (278, 322)
Total	591	0,61	998	280 (224, 394)	–
Número total de pacientes únicos	567*	–	–	–	–

EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica, IIC = intervalo intercuartílico. *Número de pacientes únicos (algunos pacientes recibieron más de un tipo de ciclo de antibióticos).

Tabla 3. Fechas de inicio de los ciclos de antibióticos a largo plazo

Antibiótico	Inicio antes del 1/1/2005		Inicio el 1/1/2005 o después		Diferencia Después de 2005 y antes de 2005	Valor p
	N.º de ciclos	%	N.º de ciclos	%		
Oxitetraciclina	103	30	149	23	7 (-14, -1)	0,03
Doxiciclina	59	17	132	20	3 (-3, 8)	0,33
Penicilina	90	26	118	18	-8 (-15, -2)	< 0,01
Claritromicina	23	7	86	13	6 (2, 10)	< 0,01
Azitromicina	7	2	73	11	9 (6, 12)	< 0,01
Ciprofloxacino	24	7	40	6	-1 (-4, 2)	0,58
Amoxicilina	20	6	37	6	0 (-3, 3)	0,89
Eritromicina	13	4	11	2	-1 (-3, 1)	0,25
Amoxicilina-ácido clavulánico	3	1	4	1	–	–
Moxifloxacino	0	< 1	4	1	–	–
Antibiótico alternativo	0	< 1	2	< 1	–	–
Ciclos en total	342	100	656	100	–	–

matorios elevados,³⁴ y los macrólidos ejercen un efecto antiinflamatorio al disminuir la actividad de los neutrófilos y reducir la expresión de citocinas en varios tipos de células.³⁵

Interpretación de los resultados en relación con el trabajo publicado anteriormente

Que nosotros sepamos, ningún otro estudio ha examinado la prevalencia actual del uso de antibióticos a largo plazo en pacientes con EPOC en un contexto de atención primaria. Algunos ensayos clínicos indican que los antibióticos a largo plazo son beneficio-

so,¹¹⁻¹³ pero las directrices de tratamiento actuales no los recomiendan en la EPOC.

Puntos fuertes y limitaciones de este estudio

El punto fuerte principal de este estudio es la gran población de atención primaria (6% de la población del Reino Unido), por lo que los resultados son muy generalizables. Otras características positivas son el uso de códigos validados para identificar a los pacientes con EPOC²⁵ y el largo periodo de observación que permitió investigar esta práctica de prescripción relativamente infrecuente.

Tabla 4. Posibilidades de que los pacientes con EPOC recibieran antibióticos a largo plazo (LP) en distintos subgrupos

Variable	Categoría	No LP	LP	Ajustado respecto a la edad y el sexo		Ajustado respecto a la edad, el sexo, el tabaquismo y el QT	
				Razón de posibilidades	Valor p	Razón de posibilidades	Valor p
Número total de pacientes (n)	-	92.009	567	-	-	-	-
Edad, años (n)	35-49	4.094	22	0,79 (0,52, 1,22)	0,29	0,96 (0,63, 1,49)	0,87
	50-79 (ref)	67.979	468	1	-	1	-
	80-89	19.936	77	0,57 (0,45, 0,72)	< 0,01	0,54 (0,42, 0,69)	< 0,01
Sexo (n)	Varones	49.477	362	1,50 (1,27, 1,78)	< 0,01	1,46 (1,23, 1,74)	< 0,01
	Mujeres (ref)	42.532	205	1	-	1	-
Tabaquismo (n)	No fumadores	56.018	434	2,00 (1,62, 2,48)	< 0,01	1,97 (1,59, 2,44)	< 0,01
	Fumadores activos (ref)	27.225	111	1	-	1	-
	Desconocido	8.766	22	0,70 (0,44, 1,11)	0,13	0,69 (0,44, 1,10)	0,12
Quintil de Townsend (n)	1 (más rico) (ref)	14.322	102	1	-	1	-
	2	15.743	101	0,91 (0,69, 1,19)	-	0,92 (0,70, 1,22)	-
	3	18.584	117	0,89 (0,68, 1,16)	-	0,94 (0,72, 1,22)	-
	4	20.744	117	0,79 (0,61, 1,04)	-	0,86 (0,66, 1,13)	-
	5 (más desfavorecido)	17.683	91	0,72 (0,54, 0,96)	-	0,82 (0,61, 1,09)	-
	Desconocido	4.933	39	1,15 (0,79, 1,67)	0,19*	1,23 (0,85, 1,79)	0,67*

EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica, QT = quintil de Townsend. *El valor p se relaciona con la prueba de tendencias.

Este estudio adolece de algunas limitaciones. Identificamos 63 ciclos en los cuales se mencionaba un proceso que podría requerir antibióticos a largo plazo. El más frecuente (11/63) fue la bronquiectasia, que es un trastorno que puede ser independiente de la EPOC pero que también se ve en tomografías computarizadas de alta resolución en un porcentaje elevado de pacientes con EPOC.³⁶ En ocasiones se prescriben antibióticos profilácticos a los pacientes con bronquiectasias,³⁷ pero no se pudo determinar si las bronquiectasias u otras enfermedades eran o no la causa principal de la prescripción de antibióticos a largo plazo; sin embargo, la exclusión de estos 63 ciclos produciría solo una pequeña disminución, del 0,61% al 0,58%, del porcentaje estimado de pacientes tratados con antibióticos a largo plazo. No pudimos identificar un tratamiento antibiótico intermitente, como la pauta del estudio PULSE de cinco días con moxifloxacino cada cuatro semanas,¹¹ porque no podría diferenciarse del tratamiento antibiótico para las exacerbaciones repetidas.

Las bases de datos farmacoepidemiológicas son la única forma posible de investigar pautas de tratamiento poco utilizadas en una enfermedad específica, pero un inconveniente es que no siempre está clara la intención del médico al iniciar un tratamiento concreto. Esta es una limitación particular de este estudio porque no hay un código Read específico para la profilaxis de las exacerbaciones de la EPOC. También advertimos que, en muchos casos, no se indicaban los códigos diagnósticos. Sin embargo, esta es una práctica habitual en la atención primaria del Reino

Unido.^{21,22} La razón podría ser que el tratamiento se inició en la atención secundaria y prosiguió en la atención primaria. Observamos que un 10% de los pacientes tratados con antibióticos los recibieron durante al menos dos años, pero no pudimos determinar por qué terminaba el ciclo de antibióticos a largo plazo ni si se realizaba un seguimiento específico.

Comprobamos que los pacientes que recibían un ciclo de antibióticos a largo plazo tenían más probabilidades de presentar un FEV₁ menor, tener entre 50 y 79 años y no ser fumador que los pacientes no tratados con antibióticos a largo plazo. El abandono del tabaquismo es una de una serie de medidas - como la optimización del tratamiento con medicación inhalada o mucolíticos por vía oral - que se pueden tomar antes de iniciar un tratamiento antibiótico a largo plazo.

Implicaciones para futuras investigaciones, directrices y práctica

Es necesario conocer mejor los mecanismos por los cuales los antibióticos a largo plazo reducen la frecuencia de las exacerbaciones y la inflamación de las vías respiratorias. Observamos que una serie de pacientes habían recibido antibióticos durante más de un año. Los médicos deben hacer un estrecho seguimiento de los pacientes que reciben antibióticos a largo plazo para asegurarse de que las duraciones de los ciclos no sean excesivas. Advertimos que era difícil distinguir entre el tratamiento de la EPOC estable y el tratamiento de las exacerbaciones de la EPOC en el registro informatizado de las consultas. Sería útil diferenciarlos con claridad porque

un historial preciso de las exacerbaciones es importante en la determinación del tratamiento en algunas directrices terapéuticas.

Conclusiones

Este estudio demuestra que un pequeño porcentaje de pacientes con EPOC, normalmente no fumadores que padecen una enfermedad más grave, reciben ciclos de antibióticos a largo plazo durante una mediana de 280 días. Con el fin de contribuir a la formulación de directrices para el tratamiento de los pacientes, se necesitan más estudios clínicos para determinar el antibiótico, la dosis y la pauta de tratamiento más adecuadas para la antibioterapia a largo plazo.

Editor de evaluación Tjard Schermer

Revisión estadística Gopal Netuveli

Conflictos de intereses Los autores declaran que no existen conflictos de intereses en relación con este artículo.

Contribuciones GDJ diseñó el análisis en colaboración con GCD e IP. GDJ realizó la extracción, el análisis y la interpretación de los datos. Todos los autores contribuyeron a la revisión de la bibliografía, la redacción del artículo y la concepción de las ideas fundamentales. IP, IN, JAW y GCD fueron los investigadores principales que iniciaron y supervisaron el estudio. GDJ es el garante.

Financiación Este estudio se financió con una beca para investigación aplicada del *National Institute for Health Research Programme*, n.º de referencia RPPG-0109-10056. El estudio se diseñó y analizó con independencia de la opinión del *National Institute of Health Research*.

Bibliografía

- Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;**349**(9064):1498-504. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)07492-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(96)07492-2)
- Rabe KF, Wedzicha JA. Controversies in treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2011;**378**(9795):1038-47. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61295-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61295-6)
- National Clinical Guideline Centre. Chronic obstructive pulmonary disease: management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. 2010. Available at: <http://guidance.nice.org.uk/CG101/Guidance/pdf>.
- British Thoracic Society. Burden of lung disease report, 2nd edn. 2006. Available at: http://www.brit-thoracic.org.uk/Portals/0/Library/BTS%20Publications/burdeon_of_lung_disease2007.pdf
- Soler-Cataluna JJ, Martínez-García MA, Roman Sanchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;**60**(11):925-31. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2005.040527>
- Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;**157**(5 Pt 1):1418-22. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.157.5.9709032>
- Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002;**57**(10):847-52. <http://dx.doi.org/10.1136/thorax.57.10.847>
- Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010;**363**(12):1128-38. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0909883>
- Primary Care Respiratory Society. The management of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease in primary care. 2008. Available at: http://www.pcrsuk.org/opinions/acuteexacerbations_final.pdf.
- Wedzicha JA, Seemungal TA. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet* 2007;**370**(9589):786-96. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61382-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61382-8)
- Sethi S, Jones PW, Theron MS, et al. Pulsed moxifloxacin for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Respir Res* 2010;**11**:10. <http://dx.doi.org/10.1186/1465-9921-11-10>
- Albert RK, Connett J, Bailey WC, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011;**365**(8):689-98. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1104623>
- 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**(11):1139-47. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200801-145OC>
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (revised 2011). National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute, 2011.
- Lis Y, Mann RD. The VAMP research multi-purpose database in the U.K. *J Clin Epidemiol* 1995;**48**(3):431-43. [http://dx.doi.org/10.1016/0895-4356\(94\)00137-F](http://dx.doi.org/10.1016/0895-4356(94)00137-F)
- Lewis JD, Schinrar R, Bilker WB, Wang X, Strom BL. Validation studies of The Health Improvement Network (THIN) database for pharmacoepidemiology research. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007;**16**(4):393-401. <http://dx.doi.org/10.1002/pds.1335>
- Szatkowski L, Lewis S, McNeill A, Huang Y, Coleman T. Can data from primary care medical records be used to monitor national smoking prevalence? *J Epidemiol Community Health* 2012;**66**(9):791-5. <http://dx.doi.org/10.1136/jech.2010.120154>
- Blak BT. Generalisability of The Health Improvement Network (THIN) database: demographics, chronic disease prevalence and mortality rates. *Inform Prim Care* 2011;**19**(4):251.
- Bourke A, Dattani H, Robinson M. Feasibility study and methodology to create a quality-evaluated database of primary care data. *Inform Prim Care* 2004;**12**(3):171-7.
- Abstracts. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011;**20**(S1):S1-S364. <http://dx.doi.org/10.1002/pds.2206>
- Petersen I, Gilbert R, Evans S, Ridolfi A, Nazareth I. Oral antibiotic prescribing during pregnancy in primary care: UK population-based study. *J Antimicrob Chemother* 2010;**65**(10):2238-46. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkq307>
- Infectious Disease Research Network. Available at: http://idrn.org/antimicrobial_prescribing/sdsddrug.htm, 2007.
- Chisholm J. The Read clinical classification. *BMJ* 1990;**300**(6732):1092. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.300.6732.1092>
- Townsend P. Health and deprivation: inequality and the North. 1988. Published in the UK by Croom Helm in association with Metheun, Inc.
- Smith CJ, Gribbin J, Challen KB, Hubbard RB. The impact of the 2004 NICE guideline and 2003 General Medical Services contract on COPD in primary care in the UK. *QJM* 2008;**101**(2):145-53. <http://dx.doi.org/10.1093/qjmed/hcm155>
- Donaldson GC, Hurst JR, Smith CJ, Hubbard RB, Wedzicha JA. Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD. *Chest* 2010;**137**(5):1091-7. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.09-2029>
- Maguire A, Blak BT, Thompson M. The importance of defining periods of complete mortality reporting for research using automated data from primary care. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2009;**18**(1):76-83. <http://dx.doi.org/10.1002/pds.1688>
- Suzuki T, Yanai M, Yamaya M, et al. Erythromycin and common cold in COPD. *Chest* 2001;**120**(3):730-3. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.120.3.730>
- Black P, Staykova T, Chacko E, Ram FS, Poole P. Prophylactic antibiotic therapy for chronic bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003(1):CD004105.
- Andridge RR. A review of hot deck imputation for survey non-response. *Int Stat Rev* 2010;**78**(1):40. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1751-5823.2010.00103.x>
- Hurst JR, Donaldson GC, Quint JK, Goldring JJ, Baghai-Ravary R, Wedzicha JA. Temporal clustering of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;**179**(5):369-74. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200807-1067OC>
- Wilkinson TM, Patel IS, Wilks M, Donaldson GC, Wedzicha JA. Airway bacterial load and FEV1 decline in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;**167**(8):1090-5. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200210-1179OC>

33. Patel IS, Seemungal TA, Wilks M, Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Wedzicha JA. Relationship between bacterial colonisation and the frequency, character, and severity of COPD exacerbations. *Thorax* 2002;**57**(9):759-64. <http://dx.doi.org/10.1136/thorax.57.9.759>
34. Bhowmik A, Seemungal TA, Sapsford RJ, Wedzicha JA. Relation of sputum inflammatory markers to symptoms and lung function changes in COPD exacerbations. *Thorax* 2000;**55**(2):114-20. <http://dx.doi.org/10.1136/thorax.55.2.114>
35. Martinez FJ, Curtis JL, Albert R. Role of macrolide therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J COPD* 2008;**3**(3):331-50.
36. Davies G, Wilson R. Prophylactic antibiotic treatment of bronchiectasis with azithromycin. *Thorax* 2004;**59**:540-1.
37. Patel IS, Vlahos I, Wilkinson TM, et al. Bronchiectasis, exacerbation indices, and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;**170**(4):400-07. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200305-648OC>

Disponible en Internet en <http://www.thepcrj.org>

Apéndice 1. Declaración de STROBE 2007 (v4) — Lista de comprobación de los ítems que deben incluirse en los informes de los estudios de cohortes

Ítem n.º	Acción recomendada	Reseñado en la página =
Título y resumen	(a) Indicar el diseño del estudio con un término utilizado habitualmente en el título o el resumen	1
	(b) Hacer un resumen informativo y equilibrado de lo realizado y observado	1
Introducción		
Fundamento y justificación	Explicar el fundamento científico y la justificación de la investigación	1-2
Objetivos	Señalar los objetivos específicos, incluyendo cualquier hipótesis especificada de antemano	2
Métodos		
Diseño del estudio	Presentar los elementos esenciales del diseño del estudio al principio del artículo	2-3
Contexto	Describir el contexto, las localizaciones y las fechas relevantes, incluyendo los periodos de reclutamiento, el seguimiento de la exposición y la recopilación de los datos	2-3
Participantes	a) Indicar los criterios de elegibilidad y las fuentes y los métodos de la selección de los participantes.	2
	Describir los métodos de seguimiento	
	(b) En los estudios emparejados, indicar los criterios de emparejamiento y el número de sujetos expuestos y no expuestos	–
Variables	Definir con claridad todos los criterios de valoración, exposiciones, factores de predicción, posibles factores de confusión y modificadores del efecto. Indicar los criterios diagnósticos, si procede	2-3
Medición de las fuentes de datos	Indicar las fuentes de datos y los detalles de los métodos de evaluación (medición) de cada variable de interés. Describir la comparabilidad de los métodos de evaluación si hay más de un grupo	3-3
Sesgo	Describir las medidas para abordar las posibles fuentes de sesgo	2-3
Tamaño del estudio	Explicar cómo se determinó el tamaño del estudio	2
Variables cuantitativas	Explicar el manejo de las variables cuantitativas en los análisis. Si procede, describir el agrupamiento elegido y el motivo de su elección	2-3
Métodos estadísticos	(a) Describir todos los métodos estadísticos, incluidos los utilizados para tener en cuenta los factores de confusión	3
	(b) Describir los métodos utilizados para examinar subgrupos e interacciones	3
	(c) Explicar el tratamiento de los datos omitidos	3
	(d) Si procede, explicar el tratamiento de las pérdidas para el seguimiento	–
	(e) Describir los posibles análisis de sensibilidad	2-3
Resultados		
Participantes	(a) Indicar el número de participantes en cada fase del estudio, por ejemplo, las cifras de sujetos potencialmente elegibles, de sujetos con elegibilidad confirmada tras la evaluación, de sujetos incluidos en el estudio y de sujetos con seguimiento completo y analizados	3
	(b) Señalar los motivos de la falta de participación en cada fase	3
	(c) Considerar el uso de un diagrama de flujo	–

Apéndice 1. Declaración de STROBE 2007 (v4) — Lista de comprobación de los ítems que deben incluirse en los informes de los estudios de cohortes (continuación)

Ítem n.º	Acción recomendada	Reseñado en la página =
Datos descriptivos		
14*	(a) Indicar las características de los participantes en el estudio (p. ej., demográficas, clínicas, sociales) y describir las exposiciones y los posibles factores de confusión (b) Indicar el número de participantes con datos omitidos de cada variable de interés (c) Resumir el tiempo de seguimiento (p. ej., medio y total)	3 3 3
Datos de los criterios de valoración	Señalar las cifras de episodios de los criterios de valoración o mediciones descriptivas a lo largo del tiempo	3
Resultados principales	(a) Proporcionar cálculos ajustados y, si procede, estimaciones ajustadas de los factores de confusión y su precisión (p. ej., intervalo de confianza del 95%). Señalar los factores de confusión ajustados y el motivo de su inclusión (b) Indicar los límites de categorías al clasificar las variables continuas (c) Si es pertinente, considerar la conversión de los cálculos del riesgo relativo en riesgo absoluto durante un periodo completo significativo	3-4 – –
Otros análisis	Señalar otros análisis realizados, por ejemplo, análisis de subgrupos e interacciones, y análisis de sensibilidad	3-4
Discusión		
Resultados fundamentales	Resumir los resultados fundamentales haciendo referencia a los objetivos del estudio	4
Limitaciones	Comentar las limitaciones del estudio, teniendo en cuenta las fuentes de posible sesgo o imprecisión. Señalar la dirección y la magnitud de cualquier sesgo posible	4-5
Interpretación	Hacer una interpretación global prudente de los resultados teniendo en cuenta los objetivos, las limitaciones, la multiplicidad de los análisis, los resultados de estudios parecidos y otros datos relevantes	4-5
Generalizabilidad	Comentar la generalizabilidad (validez externa) de los resultados del estudio	5
Otros datos		
Financiación	Indicar la fuente de financiación y la implicación de los financiadores del presente estudio y, si procede, del estudio original en el que se basa este artículo	6

* Proporcionar información por separado de los grupos expuestos y no expuestos.

Nota: Un artículo de explicación y elaboración comenta cada ítem de la lista y aporta información básica metodológica y ejemplos publicados de información transparente. La lista de comprobación STROBE se utiliza mejor en conjunción con este artículo (disponible gratuitamente en los sitios web de *PLoS Medicine* en <http://www.plosmedicine.org> y *Annals of Internal Medicine* en <http://www.annals.org> y *Epidemiology* en <http://www.epidem.com>). La información sobre la iniciativa STROBE se encuentra en <http://www.strobe.statement.org>.