



Original

## El marcador sistémico de inflamación PCR fue mejor factor pronóstico de rehospitalización por exacerbación aguda de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica que los marcadores de inflamación del esputo



Zhang Jing, Chang Chun\*, Shen Ning, Zhu Hong, He Bei e Yao Wan-zhen

Department of Respiratory Diseases, Peking University Third Hospital, Pequín, China

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 1 de agosto de 2014

Aceptado el 5 de enero de 2015

On-line el 20 de mayo de 2015

#### Palabras clave:

Factor inflamatorio

Exacerbaciones agudas de enfermedad

pulmonar obstructiva crónica

Estado de salud

Rehospitalización

### RESUMEN

**Introducción:** Las rehospitalizaciones por exacerbación aguda de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EA-EPOC) contribuyen considerablemente a la mala evolución de los pacientes que padecen EPOC. Los factores pronósticos de rehospitalización comprenden variables sociodemográficas y el grado de gravedad de la enfermedad de base. Sin embargo, hay pocos indicios de que exista relación entre la persistencia de la inflamación de las vías aéreas o la inflamación sistémica y la recurrencia de la EA-EPOC. El propósito de este estudio fue evaluar el papel de los marcadores de inflamación sistémicos y de las vías aéreas durante la EA-EPOC como factores pronósticos de rehospitalización por EA-EPOC.

**Métodos:** Se seleccionaron pacientes consecutivos hospitalizados con EA-EPOC. El día del ingreso hospitalario, antes de iniciar el tratamiento, y el día del alta programada (día 10-14), se evaluaron los índices de inflamación y los signos clínicos. Los factores pronósticos de rehospitalización se analizaron mediante un modelo de regresión logística binaria.

**Resultados:** El estudio incluyó 93 pacientes, 51 de los cuales (54,8%) fueron rehospitalizados por presentar al menos una EA-EPOC durante el año siguiente a la hospitalización índice. El modelo de regresión logística indicó que la edad (OR = 1,072, IC 95%: 1,012-1,135, p = 0,017), la concentración de proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCR-as) del día 14 (OR = 1,392, IC 95%: 1,131-1,712, p = 0,002) y la puntuación de la prueba de evaluación de la EPOC (CAT) del día 14 (OR = 1,12, IC 95%: 1,031-1,217, p = 0,007) eran las variables independientes que pronosticaban la rehospitalización con significación estadística.

**Conclusión:** El marcador sistémico de inflamación PCR fue mejor factor pronóstico de la rehospitalización que los marcadores de la inflamación del esputo. La puntuación CAT y la edad también fueron factores pronósticos útiles de rehospitalización.

© 2014 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Systemic Inflammatory Marker CRP Was Better Predictor of Readmission for AECOPD Than Sputum Inflammatory Markers

#### ABSTRACT

#### Keywords:

Inflammatory factor

Exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

Health status

Rehospitalization

**Introduction:** Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (AECOPD) readmission contributes considerably to the worse outcomes for COPD patients. Predictors for readmission include some socio-demographic variables and the severity of the underlying disease, however, few evidence suggested whether persistently heightened airway or systemic inflammation was related to recurrence of AECOPD. The aim of this study was to evaluate role of airway and systemic inflammatory biomarkers during AECOPD on predicting readmission for AECOPD.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [doudou.1977@163.com](mailto:doudou.1977@163.com) (C. Chun).

**Methods:** Consecutive hospitalized patients with AECOPD were recruited. Inflammatory and clinical indices were evaluated at the day of admission before starting therapy and the day of planned discharge (day 10-14). Predictors for readmission were assessed by binary logistic regression model.

**Results:** 93 patients were included with 51 patients (54.8%) were readmitted due to AECOPD at least once during 1 year following the index admission. The logistic regression model indicated that age (OR = 1.072, 95% CI: 1.012-1.135,  $P = .017$ ), hs-CRP (high sensitive-C reactive protein) at day 14 (OR = 1.392, 95% CI: 1.131-1.712,  $P = .002$ ), CAT value at day 14 (OR = 1.12, 95% CI: 1.031-1.217,  $P = .007$ ) were the independent variables statistically significant in predicting rehospitalization.

**Conclusion:** Systemic inflammatory marker CRP was a better predictor of readmission than sputum inflammatory markers. CAT score and age were also useful to predict readmission.

© 2014 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una causa importante de morbilidad en todo el mundo. Las exacerbaciones agudas de la EPOC (EA-EPOC) son episodios agudos caracterizados por una agudización de los síntomas respiratorios más grave que las fluctuaciones que ocurren diariamente y que comporta cambios en la medicación<sup>1</sup>. Estos episodios contribuyen de manera considerable a incrementar la morbilidad, la mortalidad y los costes sanitarios de esta patología. Los pacientes propensos a padecer exacerbaciones frecuentes presentan peor estado de salud<sup>2</sup>, mayor limitación en sus actividades cotidianas<sup>3</sup> y un avance más rápido de la enfermedad<sup>4</sup>. Las EA-EPOC son un motivo importante de hospitalización. El 63% de los pacientes reingresan al menos una vez<sup>5,6</sup> durante el año siguiente a una hospitalización por exacerbación, un 79% de los cuales por insuficiencia respiratoria aguda hipercápnica<sup>7</sup>. El principal motivo de estos ingresos repetitivos son las exacerbaciones recurrentes, que son un factor de riesgo de rehospitalización, junto con los grados más graves de EPOC<sup>6</sup>. La identificación precoz de los pacientes propensos a padecer exacerbaciones recurrentes puede permitir la implementación de estrategias preventivas adecuadas. La inflamación es un componente destacado de la EPOC<sup>8,9</sup>. Estudios recientes han demostrado que en la EPOC existe respuesta inflamatoria anormal no solo a nivel pulmonar, sino también a nivel sistémico, la cual comprende estrés oxidativo sistémico, activación de células inflamatorias circulantes y concentraciones elevadas de citocinas inflamatorias circulantes<sup>10</sup>. En general, se considera que las exacerbaciones de la EPOC reflejan brotes de estos procesos inflamatorios subyacentes<sup>11</sup>.

Un estudio mostró que la elevación de la concentración plasmática de PCR 14 días después de una exacerbación se asociaba a exacerbaciones recurrentes en los 50 días siguientes<sup>12</sup>. Se desconoce si estas también guardan una relación con la persistencia de una mayor inflamación de las vías aéreas. Las exacerbaciones frecuentes y las EA-EPOC graves que motivan una hospitalización empeoran el estado de salud del paciente y su calidad de vida<sup>2,13</sup>. Pocos estudios han examinado el efecto sobre la calidad de vida que tendría la recuperación después de una EA-EPOC que haya motivado la rehospitalización del paciente. Estos autores formularon la hipótesis de que la falta de recuperación del estado de salud y la persistencia de una mayor inflamación podrían estar relacionadas con la recurrencia de las rehospitalizaciones por exacerbación. En consecuencia, se llevó a cabo un estudio prospectivo en una cohorte bien definida en el que se evaluó la inflamación sistémica y de las vías aéreas y la calidad de vida de los pacientes el día del ingreso hospitalario antes de iniciar el tratamiento y el día del alta programada (días 10-14). También se evaluaron las relaciones existentes entre estos índices, tanto el día del ingreso como el día del alta programada, y los reingresos por EA-EPOC durante el año posterior a la hospitalización.

## Métodos

### Inclusión de pacientes

Entre el 1 de abril de 2009 y el 30 de septiembre de 2011 se realizó un estudio prospectivo en el que se incluyeron pacientes consecutivos hospitalizados con EA-EPOC en el área general del servicio de neumología de un centro hospitalario terciario de Pekín, China. El análisis solamente incluyó la primera de las hospitalizaciones de los pacientes que fueron hospitalizados más de una vez durante el periodo de estudio y las hospitalizaciones de duración superior a 24 h. Los criterios de inclusión comprendieron el diagnóstico de EPOC y la exacerbación según la definición de la Iniciativa Global para la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (*Global Initiative of Chronic Obstructive Lung Disease*)<sup>14</sup>. El diagnóstico de EPOC estuvo basado en los resultados de las espirometrías practicadas tras la toma de un broncodilatador que constaban en las historias clínicas de los pacientes con enfermedad estable en los 6 meses anteriores a la inclusión en el estudio. Los criterios de exclusión fueron la presencia de asma (excluida a partir de una prueba de broncodilatación y de los antecedentes médicos), bronquiectasias (excluidas mediante una TC de alta resolución), neumonía, cáncer, síndrome de apnea del sueño u otras enfermedades pulmonares activas; hospitalización no motivada por una exacerbación de la EPOC, por ejemplo por síndrome coronario agudo o insuficiencia cardíaca congestiva; necesidad de intubación; estancia hospitalaria (EH) superior a 30 días; tratamiento crónico con corticosteroides orales (más de 3 meses de tratamiento con 7,5 mg diarios de prednisona o equivalente); haber recibido corticosteroides sistémicos para tratar la exacerbación durante más de 48 h antes de acudir al hospital, y recidiva en los 14 días siguientes a la presentación inicial<sup>15</sup>. Durante el periodo de seguimiento algunos pacientes fallecieron sin haber sido rehospitalizados por EA-EPOC. El comité ético del hospital aprobó el protocolo del estudio y se obtuvo el consentimiento informado escrito de todos los pacientes.

### Variables clínicas

En el momento del ingreso hospitalario se registraron las siguientes variables: información demográfica, valores espirométricos en estado de estabilidad, enfermedades concurrentes, tratamiento regular antes de la hospitalización, hábito tabáquico, frecuencia de exacerbaciones durante el año anterior y sintomatología en el momento del ingreso. La frecuencia de exacerbaciones en el año anterior se basó en el número que el paciente recordaba haber padecido durante el año anterior al reclutamiento, dado que un trabajo previo había mostrado la existencia de una buena correlación entre el número de exacerbaciones registradas en los diarios durante un año y el número de exacerbaciones en el mismo periodo que los pacientes recordaban<sup>16</sup>. Según la definición de Hurst et al., los pacientes con exacerbaciones frecuentes son aquellos con 2 o

más exacerbaciones en el año anterior y los pacientes con exacerbaciones infrecuentes son aquellos con menos de 2 exacerbaciones en el año anterior<sup>17</sup>. El día del ingreso, antes de iniciar el tratamiento, se determinó el tipo de EA-EPOC de Anthonisen según los síntomas que el paciente presentaba<sup>7</sup>. El día de la hospitalización, el día del alta y 8 semanas después del alta (en situación de enfermedad estable), los pacientes cumplimentaron la prueba de valoración de la EPOC (COPD Assessment Test [CAT]) basándose en los síntomas que presentaban aquel día, y fueron clasificados según la valoración combinada de la EPOC GOLD 2011 a partir de los parámetros espirométricos en situación de enfermedad estable, la frecuencia de exacerbaciones y las puntuaciones CAT obtenidas en situación de enfermedad estable<sup>18</sup>.

#### Estrategia terapéutica

Los pacientes recibieron tratamiento con nebulizaciones de salbutamol, bromuro de ipratropio y budesonida y prednisolona intravenosa a dosis de 30 a 40 mg diarios, de acuerdo con las recomendaciones GOLD. El tratamiento intravenoso tuvo una duración de 4 días y a continuación se inició una pauta de reducción gradual de la prednisolona. En los casos en los que se sospechó la presencia de una infección bacteriana (esputo purulento según la información aportada por el paciente), se administraron antibióticos y se ajustaron en función de los resultados del antibiograma, si estaban disponibles.

Se inició ventilación mecánica en los pacientes que presentaron paro respiratorio, deterioro del nivel de consciencia o aumento de la presión parcial arterial de dióxido de carbono ( $\text{PaCO}_2$ ), a pesar del tratamiento farmacológico intensivo. La ventilación fue de tipo no invasivo siempre que era posible y estaba indicado. El equipo tratante tomó todas las decisiones relativas a la hospitalización o el traslado a la UCI de los pacientes.

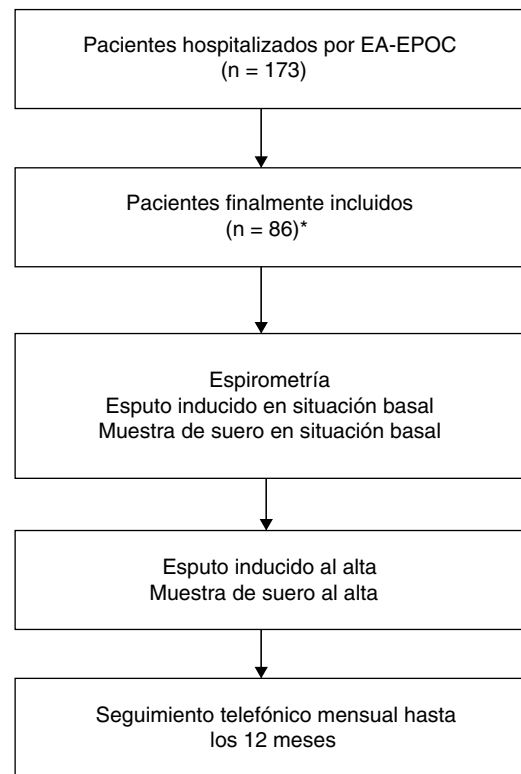
#### Seguimiento de los pacientes

Se hizo un seguimiento de los pacientes desde el día del alta hospitalaria hasta el 29 de septiembre de 2012 o el día de su rehospitalización, en caso de ser anterior a esta fecha. La variable principal del estudio fue la rehospitalización por EA-EPOC.

Se hizo seguimiento telefónico mensual de los pacientes para documentar posibles hospitalizaciones por EA-EPOC. En cada contacto telefónico, los pacientes respondieron un cuestionario breve que permitió evaluar posibles cambios ocurridos en los síntomas respiratorios y las intervenciones médicas durante el mes anterior. También se pidió a los pacientes que, si observaban un empeoramiento de los síntomas, lo comentasen con los médicos que les atendían. Se determinó que el paciente había presentado un episodio de exacerbación si había experimentado un empeoramiento en al menos un síntoma clave y se había modificado al menos uno de 3 medicamentos (antibióticos, corticoesteroides o broncodilatador). Por otro lado, se determinó que el episodio de exacerbación había finalizado si la sintomatología del paciente había mejorado hasta el nivel anterior al episodio durante al menos 3 días o si se observaba una mejoría y estabilidad de los síntomas durante al menos 3 días. A fin de distinguir las recidivas (fluctuación de los síntomas en un mismo episodio) de la recurrencia de las exacerbaciones, el análisis final no incluyó las rehospitalizaciones ocurridas en los 14 días siguientes al alta hospitalaria del episodio anterior<sup>19,20</sup>. La necesidad de hospitalización se determinó de acuerdo con las recomendaciones GOLD (fig. 1).

#### Obtención y procesamiento de las muestras de los pacientes

El día de la hospitalización, antes de iniciar el tratamiento, y el día del alta programada (día 10-14), se obtuvieron muestras



**Figura 1.** Diagrama de flujo del estudio.

En el presente estudio se incluyó un total de 173 pacientes elegibles, 45 de los cuales fueron retirados por cumplir algún criterio de exclusión, 33 fallecieron sin haber sido rehospitalizados y 9 experimentaron recidiva en los 14 días siguientes al alta hospitalaria, por lo que el análisis final incluyó 86 pacientes en total.

de esputo y de sangre de los pacientes. Se recogieron esputos espontáneos pero, en caso de no disponer de esputos espontáneos, se obtuvieron esputos inducidos. Un estudio previo había mostrado la equivalencia de las muestras inducidas y espontáneas para la evaluación de los marcadores de inflamación de las vías aéreas<sup>19</sup>. El 97% de las muestras de esputo fueron espontáneas, confirmándose la validez de las muestras para su procesamiento si en la tinción de Gram con magnificación de baja potencia ( $\times 100$ ) se observaban  $> 25$  leucocitos polimorfonucleares y  $< 10$  células escamosas<sup>21,22</sup>. Las muestras de esputo se procesaron en las 2 h siguientes a su obtención y se dividieron en 2 alícuotas. Una de las muestras se procesó con solución salina con tampón fosfato (PBS)<sup>14,23</sup>, se realizó citocentrifugación, se recogió el sobrenadante acelular y se conservó en alícuotas a  $-80^\circ\text{C}$  para el análisis de mediadores solubles. Los recuentos celulares diferenciados se efectuaron mediante extensiones celulares teñidas por el método de May-Grunwald-Giemsa con enmascaramiento. La segunda muestra de esputo se empleó para cultivos cuantitativos según los métodos previamente descritos<sup>12</sup>. Los agentes bacterianos se calificaron como microorganismos potencialmente patógenos (PPM) o no PPM. El crecimiento de PPM solamente se consideró significativo a partir de un umbral de  $10^5$  unidades formadoras de colonias para *Streptococcus pneumoniae*, y de  $10^6$  unidades formadoras de colonias para otras cepas. Se obtuvo sangre venosa periférica (7 ml) en tubos Vacutainer (BD Diagnostics, NJ, EE. UU.) y se centrifugó a 6.716 G durante 10 min y a  $4^\circ\text{C}$ . El plasma se separó y se conservó a  $-80^\circ\text{C}$  hasta su análisis.

#### Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con el programa estadístico SPSS 11.5.0. La distribución de los datos no fue normal, por lo que

**Tabla 1**  
Características de los pacientes rehospitalizados y los no rehospitalizados

	Pacientes rehospitalizados (n = 47)	Pacientes no rehospitalizados (n = 39)	Valor de Z	Significación
Sexo, varón (%)	44 (93,6)	35 (89,7)	0,131	0,742
Edad, años	68 (62,80)	64 (58,70)	-2,26	0,022*
Fumador activo	10 (21,3)	10 (25,6)	0,244	0,639
Paquetes/año	26 (17,35)	23 (22,33)	-0,031	0,966
Cor pulmonale (%)	14 (29,8)	18 (46,2)	2,134	0,209
FEV <sub>1</sub> (% valor previsto)	46,7 (42,54)	52,5 (43,55)	-1,553	0,124
≥ 2 exacerbaciones en el año anterior	28 (59,6)	13 (33,3)	6,173	0,010*
Puntuación CAT en condiciones de estabilidad	13 (9,18)	7 (4,13)	-3,532	0,001*
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	21,6 (18,4-24,7)	22,1 (19,5-25,8)	-1,016	0,207
<b>Grupo GOLD</b>				
A	6 (12,8)	13 (33,3)	9,668	0,018*
B	2 (4,347)	3 (7,7)		
C	10 (21,3)	9 (23,1)		
D	29 (61,7)	14 (35,9)		
<b>Comorbilidades</b>				
Hipertensión arterial	17 (36,2)	10 (25,6)	0,604	0,417
Isquemia coronaria	14 (29,8)	7 (17,9)	1,541	0,209
Diabetes	12 (25,5)	3 (7,7)	4,634	0,028*
Insuficiencia cardíaca congestiva	10 (21,3)	4 (10,3)	1,891	0,162
Insuficiencia renal	4 (8,5)	3 (7,7)	0,006	1,013
<b>Tratamiento previo de la EPOC</b>				
Oxigenoterapia crónica	12 (25,5)	8 (17,9)	0,634	0,587
Corticosteroides				
Tratamiento crónico con CSI <sup>a</sup>	24 (51,1)	20 (51,3)	0,004	1,004
Fármacos anticolinérgicos	29 (61,7)	22 (56,4)	0,351	0,774
Agonistas beta-2 de acción prolongada	34 (72,3)	28 (71,8)	0,103	0,839
<b>Características de la exacerbación</b>				
Tipo I de Anthonisen	32 (68,1)	28 (71,8)	0,143	0,736
Presentación con síntomas de resfriado	14 (29,8)	6 (15,4)	3,227	0,064
Cultivo bacteriano positivo al ingresar	18 (38,3)	14 (35,6)	0,159	0,672
Cultivo bacteriano positivo el día del alta programada	12 (25,5)	8 (20,5)	0,269	0,621
Traslado a la UCI durante el ingreso	0 (0)	1 (2,6)	0,031	0,894
Duración de la hospitalización	6,76 (3,0-16,0)	9,10 (3,0-24,0)	-2,394	0,017

EA-EPOC: exacerbación aguda de la EPOC; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en 1 segundo.

<sup>a</sup> Equivalente a ≥ 500 µg/día de propionato de fluticasona (PF) durante más de un año.

Para las variables numéricas se presentan medianas (rangos intercuartil) y para las variables categóricas, cifras (%). Para el análisis entre grupos se utilizó la prueba de la U de Mann Whitney.

\* P < 0,05.

se utilizaron pruebas estadísticas no paramétricas. Las variables categóricas se expresaron con la n (%), y las variables numéricas con distribución asimétrica, con la mediana (rango intercuartil). Los datos pareados se analizaron mediante la prueba de Wilcoxon, y para los análisis entre grupos se realizó la prueba de la U de Mann-Whitney. Las variables categóricas se analizaron mediante la prueba de probabilidades de Fisher. La significación estadística de los resultados se estableció en un nivel del 5%.

Las variables independientes relacionadas con la rehospitalización se exploraron mediante un modelo logístico binario, siendo la rehospitalización la variable dependiente. En el modelo de predicción de regresión logística binaria se emplearon los factores asociados con la rehospitalización (p < 0,10) en el análisis univariado. En el modelo multivariado se consideraron estadísticamente significativos los valores de p < 0,05.

## Resultados

### Características de los pacientes

El presente estudio incluyó un total de 173 pacientes elegibles. Sin embargo, 45 pacientes fueron retirados por presentar neumonía (n = 6), insuficiencia cardíaca congestiva o insuficiencia ventricular

izquierda en el momento del ingreso (n = 5), embolismo pulmonar (n = 3), necesidad de intubación en el momento del ingreso (n = 14) o por duración de la estancia hospitalaria (DEH) superior a 30 días (n = 5) o haber recibido corticoesteroides sistémicos para tratar la exacerbación durante más de 48 h (n = 5). Siete pacientes que tomaban corticoesteroides orales de forma crónica, 11 de los 173 pacientes reclutados que no sobrevivieron al ingreso inicial y 22 que fallecieron durante el periodo de seguimiento sin haber sido rehospitalizados por exacerbación de la EPOC también fueron excluidos del estudio de factores pronósticos de la rehospitalización por EPOC, y 9 pacientes presentaron una recidiva en los 14 días siguientes al alta. Por consiguiente, en el análisis final incluyó un total de 86 pacientes. Cuarenta y siete pacientes (54,7%) fueron rehospitalizados al menos en una ocasión durante el año siguiente a la hospitalización índice por presentar una EA-EPOC. En la *tabla 1* se muestran las características de ambos grupos de pacientes, rehospitalizados y no rehospitalizados. En comparación con los pacientes no rehospitalizados, los pacientes rehospitalizados eran mayores, más pacientes habían presentado ≥ 2 exacerbaciones durante el año anterior, sus puntuaciones CAT en situación de enfermedad estable eran más altas, más pacientes pertenecían al grupo D de la clasificación de GOLD y más pacientes eran diabéticos.

**Tabla 2**  
Papel de los índices de la inflamación como predictores de la rehospitalización por EA-EPOC

	Pacientes rehospitalizados (n = 51)	Pacientes no rehospitalizados (n = 42)	Valor de Z	Significación
<b>Día de la hospitalización</b>				
<i>Espuito</i>				
Neutrófilos ( $\times 10^6$ /ml)	7,9 (4,8-10,3)	7,2 (5,4-9,5)	-0,247	0,872
Eosinófilos ( $\times 10^6$ /ml)	1,31 (0,2-2,3)	1,64 (0,1-2,8)	0,227	0,673
IL-8 (pg/ml)	1969,2 (954,9-2462,2)	2091,7 (1481,5-2627,6)	-0,823	0,409
MPO (ng/ml)	66,9 (42,7-98,4)	60,1 (44,9-79,4)	-0,514	0,607
<i>Suero</i>				
IL-6 (pg/ml)	5,4 (3,5-6,8)	5,3 (3,6-6,7)	-0,271	0,733
PCR-as (mg/l)	6,7 (4,5-8,8)	6,5 (4,9-9,6)	-0,617	0,508
<b>Día del alta hospitalaria</b>				
<i>Espuito</i>				
Neutrófilos ( $\times 10^6$ /ml)	4,3 (3,1-6,1)	4,8 (3,4-5,6)	-0,571	0,669
Eosinófilos ( $\times 10^6$ /ml)	1,28 (0,2-2,4)	1,43 (0,1-2,6)	0,134	0,8491
IL-8 (pg/ml)	1159,4 (587,0-1636,8)	1283,6 (968,1-1629,3)	-1,223	0,261
MPO (ng/ml)	41,3 (28,3-55,3)	48,6 (33,2-57,3)	-1,414	0,174
<i>Suero</i>				
IL-6 (pg/ml)	3,6 (2,4-4,3)	3,3 (2,5-4,5)	-0,439	0,651
PCR-as (mg/l)	5,6 (3,6-6,8)	2,2 (1,6-3,5)	-4,017	0,000*

Para las variables numéricas se presentan medianas (rangos intercuartil). Para el análisis entre grupos se utilizó la prueba de la U de Mann Whitney.

\*  $P < 0,05$ .

**Tabla 3**  
Papel de los índices de gravedad de la EA-EPOC como factores pronósticos de la rehospitalización por EA-EPOC

	Pacientes rehospitalizados (n = 51)	Pacientes no rehospitalizados (n = 42)	Valor de Z	Significación
<b>Día de la hospitalización</b>				
PEF	180 (72,276)	198 (93,300)	-1,254	0,21
FEV <sub>1</sub> (%)				
FVC				
Puntuación CAT	25 (17,30)	13 (8,27)	-3,012	0,003 <sup>a</sup>
mMRC	3 (2,3)	3 (1,4)	-0,927	0,354
<b>Día del alta hospitalaria</b>				
PEF	222,6 (99,2-318,5)	243,1 (135,1-379,3)	-1,378	0,168
FEV <sub>1</sub> (%)				
FVC				
Valor de CAT	17 (12,21)	11 (7,18)	-3,282	0,001 <sup>a</sup>
mMRC	2 (1,2)	2 (1,2)	-0,133	0,894

<sup>a</sup> Se consideraron significativos los valores de  $p < 0,05$ .

#### *Papel de los índices de inflamación en la predicción de la rehospitalización por exacerbación aguda de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica*

Las concentraciones de PCR-as del día del alta hospitalaria fueron más altas en los pacientes rehospitalizados que en los pacientes no rehospitalizados. Sin embargo, los recuentos de neutrófilos, las concentraciones de IL-8 y MPO en el esputo y las concentraciones plasmáticas de IL-6 del día del ingreso hospitalario y del día del alta no indicaron diferencias significativas entre los grupos (tabla 2).

#### *Rol de los índices de severidad de la exacerbación aguda de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en la predicción de la rehospitalización por exacerbación aguda de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica*

En la tabla 3 se muestran los índices clínicos de ambos grupos en el momento de la hospitalización y el día del alta. En comparación con los pacientes no rehospitalizados, las puntuaciones CAT de los pacientes rehospitalizados fueron más altas, tanto el día de la hospitalización como el día del alta.

#### *Análisis multivariante*

El análisis univariante (tablas 1-3) indicó que la edad, una frecuencia de exacerbaciones  $\geq 2$  durante el año anterior, la puntuación CAT en situación de enfermedad estable, el grupo GOLD, la diabetes, los síntomas de resfriado durante la presentación, la

concentración de PCR-as el día del alta y la puntuación CAT del día de la hospitalización y el día 14 cumplían los criterios de selección para la regresión logística. El modelo de regresión logística (tabla 4) indicó que la edad, la PCR-as el día 14 y el valor de CAT el día 14 eran variables independientes estadísticamente significativas como factores pronósticos de la rehospitalización.

#### *Valor diagnóstico de la predicción de la rehospitalización por exacerbación aguda de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica*

Para identificar qué factores poseen valor pronóstico de la rehospitalización por EA-EPOC utilizamos la curva de ROC. Los valores de concentración de PCR-as del día del alta que mejor pronosticaron el reingreso por EA-EPOC (sensibilidad del 74,5%, especificidad del 81%) fueron los  $\geq 4,165$  mg/l. Las puntuaciones CAT  $\geq 14$  el día del alta fueron las que mejor pronosticaron el reingreso por EA-EPOC (sensibilidad del 66,7%, especificidad del 66,7%). Una edad  $\geq 68,5$  años el día del alta fue el mejor valor de

**Tabla 4**  
Datos de la regresión logística

Predictor	Odds ratio (OR) e IC 95%	p
Edad	1,072 (1,012-1,135)	0,017
PCR-as el día del alta	1,392 (1,131-1,712)	0,002
Valor de CAT el día del alta	1,12 (1,031-1,217)	0,007

Los factores pronósticos con un valor de  $p < 0,05$  se consideraron factores de riesgo independientes de rehospitalización por EA-EPOC.



corte para pronosticar el reingreso por EA-EPOC (sensibilidad del 51%, especificidad del 73,8%).

## Discusión

De manera similar a lo observado en estudios anteriores, el 54,8% de los pacientes incluidos en este estudio fueron rehospitalizados al menos una vez durante el año siguiente a la hospitalización índice por presentar una EA-EPOC. Además de la edad, las concentraciones de PCR-as y las puntuaciones CAT elevadas el día del alta hospitalaria indicaron ser factores de riesgo independientes de exacerbación de la EPOC.

En un mismo individuo, las exacerbaciones tendieron a agruparse, como ya habían demostrado estudios de pacientes hospitalizados por exacerbación grave de la EPOC. Dichos estudios habían indicado que después de la exacerbación índice el riesgo de rehospitalización del paciente es mayor, y uno de ellos notificó un 34% de rehospitalizaciones por exacerbaciones recurrentes en los 3 meses siguientes al alta hospitalaria<sup>7,15-17</sup>. Se ha señalado que las rehospitalizaciones frecuentes por exacerbación de la EPOC constituyen un factor de riesgo de mortalidad independiente<sup>16</sup>.

La PCR es una proteína de fase aguda producida por el hígado que aparece elevada en la mayoría de patologías infecciosas, inflamatorias o con daño tisular, por lo que se considera un marcador sensible<sup>18</sup>. Las concentraciones de proteína C reactiva guardan relación con importantes variables clínicas que ayudan a pronosticar la evolución de los pacientes con EPOC estabilizada, independientemente del grado de obstrucción del flujo aéreo<sup>24</sup>. En presencia de un síntoma clave, la concentración plasmática de PCR es útil para confirmar la exacerbación de la EPOC<sup>24</sup>. Las concentraciones de PCR pueden pronosticar las exacerbaciones bacterianas en pacientes con EPOC, por lo que podrían ser un marcador clínico útil del tratamiento antibiótico de las EA-EPOC<sup>25</sup>.

El tratamiento de la EA-EPOC grave resuelve la exacerbación, pero si la concentración de PCR se mantiene elevada, la probabilidad de presentar una recurrencia de la exacerbación en los 50 días siguientes es mayor<sup>12</sup>. Tal como se preveía, la inflamación neutrofílica del esputo aumentó durante el curso de la EA-EPOC grave<sup>26,27</sup>, pero el tratamiento convencional de la exacerbación indujo una rápida reducción de la inflamación neutrofílica de las vías aéreas<sup>27</sup>. En este estudio no observamos relación alguna entre la inflamación neutrofílica de las vías aéreas y la rehospitalización por EA-EPOC, lo que concuerda con los resultados de un estudio previo que indicaron que los marcadores plasmáticos de la inflamación predecían mejor las exacerbaciones recurrentes que los marcadores de la inflamación del esputo<sup>12</sup>. Al igual que en este estudio previo, la edad también fue un factor pronóstico independiente de la rehospitalización<sup>28</sup>. No observamos efecto alguno de la recuperación de la disnea y del PEF sobre la rehospitalización de los pacientes, aunque la recuperación de los síntomas y la función pulmonar suele ser incompleta en una proporción significativa de exacerbaciones de la EPOC<sup>29</sup>. El estudio realizado con anterioridad no había mostrado diferencias significativas en los índices clínicos de los pacientes que presentan exacerbaciones frecuentes y aquellos que presentan pocas exacerbaciones<sup>12</sup>. Este estudio también constató que la puntuación CAT el día del alta hospitalaria es un factor pronóstico independiente de rehospitalización. La puntuación CAT permite una cuantificación objetiva del impacto de los síntomas que es aceptable para el paciente y fácil de determinar en el momento de la exacerbación y a lo largo de la recuperación. Los primeros estudios habían mostrado que, en pacientes con enfermedad estable, existe una estrecha correlación entre la puntuación CAT y la calidad de vida relacionada con la salud determinada mediante el cuestionario respiratorio de St. George (SGRQ)<sup>30</sup>. Asimismo, se había observado que las puntuaciones CAT aumentaban durante las exacerbaciones, reflejando la gravedad de la exacerbación a

partir de los datos de función pulmonar y de duración del episodio<sup>31</sup>. También se había observado una débil relación entre los marcadores sistémicos de la inflamación y las puntuaciones CAT durante la exacerbación, y que los pacientes con exacerbaciones frecuentes presentaban puntuaciones CAT significativamente altas en situación estable<sup>31</sup>.

Las implicaciones clínicas de este estudio son notables. En primer lugar porque, debido a la disponibilidad generalizada de la PCR plasmática y la evaluación CAT, estas determinaciones el día del alta se podrían integrar en el seguimiento rutinario de los pacientes con EA-EPOC sin demasiados costes adicionales. En segundo lugar, debido a su posible rol en la disminución de las exacerbaciones, sería conveniente considerar reforzar la terapia antiinflamatoria en pacientes con concentraciones persistentemente altas de PCR-as en la fecha del alta.

Nuestro estudio presenta algunas limitaciones. En primer lugar, la respuesta inflamatoria es compleja y nosotros nos limitamos a estudiar algunos biomarcadores, si bien fueron aquellos que ya habían investigado la mayoría de estudios anteriores sobre la exacerbación grave de la EPOC y que en la práctica clínica suelen determinarse con facilidad<sup>29</sup>. En segundo lugar, el tratamiento y el cumplimiento terapéutico de los pacientes pueden tener una influencia en la probabilidad de rehospitalización; sin embargo, todas las estrategias terapéuticas se estandarizaron y se hizo un seguimiento regular de todos los pacientes. En tercer lugar, no fue posible incluir todos los factores que podrían estar relacionados con las rehospitalizaciones por EA-EPOC<sup>32</sup>. Por ejemplo, no examinamos la presencia de virus mediante estudios serológicos o métodos moleculares, a pesar de que otros estudios habían indicado que la coinfección por bacterias y virus se asocia a un mayor deterioro de la función pulmonar (FEV<sub>1</sub>/FVC% y FEV<sub>1</sub>) y a una prolongación de la estancia hospitalaria<sup>29</sup>. Otra limitación es que incluimos únicamente a pacientes con EA-EPOC grave que requerían hospitalización, por lo que es probable que nuestros resultados no puedan generalizarse a todas las poblaciones de pacientes con EA-EPOC. Por último, el tamaño muestral debería ser mayor en futuros estudios.

## Conclusión

Para concluir, el marcador plasmático de la inflamación fue mejor factor pronóstico de la rehospitalización que los marcadores de la inflamación en el esputo. Las puntuaciones CAT y la edad de los pacientes también fueron factores pronósticos útiles de la rehospitalización.

## Contribuciones de los autores

Zhang Jing: ejecución del trabajo experimental y redacción del manuscrito.

Chang Chun: ejecución del trabajo experimental.

Shen Ning: análisis de los datos.

Zhu Hong: análisis de los datos.

He Bei: planificación del proyecto.

Yao Wan-zhen: planificación proyecto.

## Financiación

Este estudio recibió financiación del Fondo Especial para la Investigación sobre Enfermedades Respiratorias Crónicas de la Asociación Médica China (Subvención n° 07010440052).

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

- Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. 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.
- Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation of quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:1418–22.
- Donaldson GC, Wilkinson TM, Hurst JR, Perera WR, Wedzicha JA. Exacerbations and time spent outdoors in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171:446–52.
- Kanner RE, Anthonisen NR, Connett JE. Lower respiratory illnesses promote FEV1 decline in current smokers but not ex-smokers with mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:358–64.
- Hospital Episode Statistics, UK Department of Health, 2003 [consultado 7 Jun 2005]. Disponible en: [www.dh.gov.uk/PublicationsAndStatistics/Statistics/HospitalEpisodeStatistics/fs/en](http://www.dh.gov.uk/PublicationsAndStatistics/Statistics/HospitalEpisodeStatistics/fs/en)
- García-Aymerich J, Ferrero E, Féliz MA, Izquierdo J, Marrades RM, Antó JM, Estudi del Factors de Risc d'Agudització de la MPOC investigators. Risk factors of readmission to hospital for a COPD exacerbation: A prospective study. *Thorax*. 2003;58:100–5.
- Chu CM, Chan VL, Lin AW, Wong WY, Leung WS, Lai CK. Readmission rates and life threatening events in COPD survivors treated with non-invasive ventilation for acute hypercapnic respiratory failure. *Thorax*. 2004;59:1020–5.
- Bhowmik A, Seemungal TA, Sapsford RJ, Wedzicha JA. Relation of sputum inflammatory markers to symptoms and lung function changes in COPD exacerbations. *Thorax*. 2000;55:114–20.
- Keatings VM1, Barnes PJ. Granulocyte activation markers in induced sputum: Comparison between chronic obstructive pulmonary disease, asthma, and normal subjects. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155:449–53.
- Agusti AG, Noguera A, Sauleda J, Sala E, Pons J, Busquets X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2003;21:347–60.
- Bhowmik A, Seemungal TA, Sapsford RJ, Wedzicha JA. Relation of sputum inflammatory markers to symptoms and lung function changes in COPD exacerbations. *Thorax*. 2000;55:114–200.
- Perera WR, Hurst JR, Wilkinson TM, Sapsford RJ, Müllerova H, Donaldson GC, et al. Inflammatory changes, recovery and recurrence at COPD exacerbation. *Eur Respir J*. 2007;29:527–34.
- Chenna PR, Mannino DM. Outcomes of severe COPD exacerbations requiring hospitalization. *Semin Respir Crit Care Med*. 2010;31:286–94.
- Efthimiadis A, Pizzichini MM, Pizzichini E, Dolovich J, Hargreave FE. Induced sputum cell and fluid-phase indices of inflammation: Comparison of treatment with dithiothreitol vs phosphate-buffered saline. *Eur Respir J*. 1997;10:1336–40.
- García-Aymerich J, Ferrero E, Felez MA, Izquierdo J, Marrades RM, Antó JM. Risk factors of readmission to hospital for a COPD exacerbation: A prospective study. *Thorax*. 2003;58:100–5.
- 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;60:925–31.
- Roberts CM, Lowe D, Bucknell CE, Ryland I, Kelly Y, Pearson MG. Clinical audit indicators of outcome following admission to hospital with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2002;57:137–41.
- Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: A critical update. *J Clin Invest*. 2003;111:1805–12.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Guide to COPD diagnosis, management, and prevention. GOLD; 2006. [consultado Dic 2006]. Disponible en: <http://www.goldcopd.com>
- Papaoannou AI, Bartzikas K, Tsirikas S, Karakontaki F, Kastanakis E, Banya W, et al. The impact of depressive symptoms on recovery and outcome of hospitalised COPD exacerbations. *Eur Respir J*. 2013;41:815–23.
- Bhowmik A, Seemungal TA, Sapsford RJ, Devalia JL, Wedzicha JA. Comparison of spontaneous and induced sputum for investigation of airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1998;53:953–6.
- Gleckman R, deVita J, Hibert D, Pelletier C, Martin R. Sputum gram stain assessment in community-acquired bacteremic pneumonia. *J Clin Microbiol*. 1988;26:846–9.
- Louis R, Shute J, Goldring K, Perks B, Lau LC, Radermecker M, et al. The effect of processing on inflammatory markers in induced sputum. *Eur Respir J*. 1999;13:660–7.
- 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.
- Peng C, Tian C, Zhang Y, Yang X, Feng Y, Fan H. C-reactive protein levels predict bacterial exacerbation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med Sci*. 2013;345:190–4.
- Papi A, Bellettato CM, Braccioni F, Romagnoli M, Casolari P, Caramori G, et al. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:1114–21.
- Pant S, Walters EH, Griffiths A, Wood-Baker R, Johns DP, Reid DW. Airway inflammation and anti-protease defences rapidly improve during treatment of an acute exacerbation of COPD. *Respirology*. 2009;14:495–503.
- Steer J, Gibson GJ, Bourke SC. Predicting outcomes following hospitalization for acute exacerbations of COPD. *QJM*. 2010;103:817–29.
- Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:1608–13.
- Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J*. 2009;34:648–54.
- Mackay AJ, Donaldson GC, Patel AR, Jones PW, Hurst JR, Wedzicha JA. Usefulness of the chronic obstructive pulmonary disease assessment test to evaluate severity of COPD exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185:1218–24.
- Steer J, Gibson GJ, Bourke SC. Predicting outcomes following hospitalization for acute exacerbations of COPD. *J Med*. 2010;103:817–29.