

Lo último publicado en EPOC

“Publicaciones y Avances en Antibióticos y Antivíricos en reagudizaciones de EPOC”

JC Martín Escudero

**¿Antibióticos en las
agudizaciones de EPOC?**

Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (Review)

Ram FSF, Rodriguez-Roisin R, Granados-Navarrete A, Garcia-Aymerich J, Barnes NC

This is a reprint of a Cochrane review, prepared and maintained by The Cochrane Collaboration and published in *The Cochrane Library* 2009, Issue 2

<http://www.thecochranelibrary.com>



**THE COCHRANE
COLLABORATION®**

- 11 ensayos con 917 EPOC incluidos.
- Analizan: mortalidad, fracaso del tratamiento, aumento del volumen del esputo, purulencia del esputo, PaCO₂, PaO₂, peak flow y reacciones adversas.

**La terapia con antibióticos,
(independientemente de la elección), redujo
significativamente:**

- **la mortalidad** RR 0,23 (IC95%: 0,10 - 0,52)
NNT 8 (IC95%: 6-17)
- **el fracaso del tratamiento** RR 0,47
(IC95%: 0,36 - 0,62) NNT 3 (IC95 %: 3 - 5)
- **purulencia del esputo** RR 0,56 (IC95%:
0,41 - 0,77) NNT 8 (IC 95%: 6 - 17).

- Hubo un pequeño aumento del riesgo de **diarrea con antibióticos** RR 2,86 (IC 95% 1,06 - 7,76).
- Los antibióticos **no mejoró la gasometría arterial ni el peak flow.**



CONCLUSIONES:

- El uso de antibióticos en las exacerbaciones de EPOC con aumento de la tos y expectoración purulenta, independientemente de la elección del antibiótico.
- **reduce el riesgo de mortalidad a corto plazo 77%.**
- **disminuye riesgo de fracaso del tratamiento 53%.**
- **limita el riesgo de purulencia del esputo 44%.**
- con un pequeño aumento en el riesgo de diarrea.



CHEST

Special Feature

**Contemporary Management of Acute
Exacerbations of COPD***

A Systematic Review and Metaanalysis

Bradley S. Quon, MD; Wen Qi Gan, MD; and Don D. Sin, MD, FCCP

CHEST 2008; 133:756–766

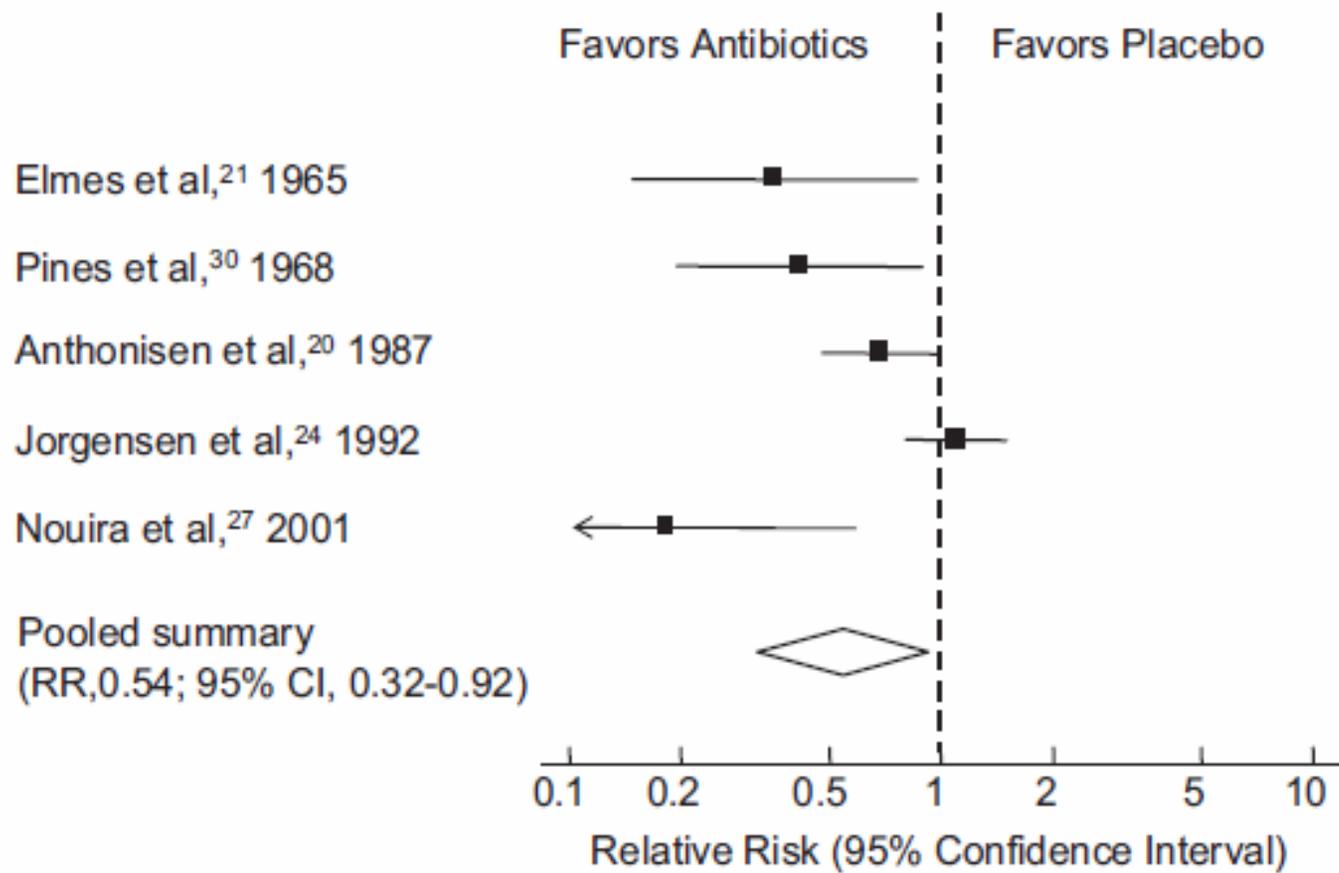


FIGURE 3. Effects of antibiotic therapy on the risk of treatment failure.



CHEST

CONCLUSIÓN:

- En comparación con el placebo, **los antibióticos reducen el fracaso del tratamiento en un 46%** (IC95%: 0,32 a 0,92) **y la mortalidad hospitalaria en un 78%** (IC95%: 0,08 a 0,62).
- Para las exacerbaciones agudas de la EPOC:
 - los corticoides sistémicos son eficaces en la reducción de los fracasos del tratamiento.
 - **los antibióticos reducen la mortalidad y los fracasos del tratamiento en las que requieren hospitalización**
 - la VMNI reduce el riesgo de intubación y la mortalidad en el hospital, especialmente en aquellos que demuestran una acidosis respiratoria.

**¿Antibióticos en las
agudizaciones de EPOC?**

SI

¿Qué Antibióticos emplear?

Role of antimicrobial agents in the management of exacerbations of COPD.

Sharma S, Anthonisen N.

- Una proporción de pacientes tratados por AEPOC muestran una recuperación incompleta, y exacerbaciones frecuentes.
- Los **predictores de mal pronóstico** son: *edad avanzada, deterioro de la función pulmonar, mal estado general, enfermedades concomitantes e historia de exacerbaciones frecuentes que requieren antibióticos o corticosteroides sistémicos.*

Role of antimicrobial agents in the management of exacerbations of COPD.

Sharma S, Anthonisen N.

- Estos **pacientes de alto riesgo**, deben ser identificados y tratados con **antibióticos con bajo potencial para el fracaso**.
- Un enfoque del tratamiento agresivo de las exacerbaciones complicadas **pueden reducir costes** mediante la reducción de utilización de asistencia sanitaria y hospitalización.

Optimizing antibiotic selection in treating COPD exacerbations

Attiya Siddiqi

Sanjay Sethi

Division of Pulmonary, Critical Care and Sleep Medicine, Department of Medicine, Veterans Affairs Western New York Health Care System and University of Buffalo, State University of New York, Buffalo, New York, USA

Abstract: Our understanding of the etiology, pathogenesis and consequences of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) has increased substantially in the last decade. Several new lines of evidence demonstrate that bacterial isolation from sputum during acute exacerbation in many instances reflects a cause-effect relationship. Placebo-controlled antibiotic trials in exacerbations of COPD demonstrate significant clinical benefits of antibiotic treatment in moderate and severe episodes. However, in the multitude of antibiotic comparison trials, the choice of antibiotics does not appear to affect the clinical outcome, which can be explained by several methodological limitations of these trials. Recently, comparison trials with nontraditional end-points have shown differences among antibiotics in the treatment of exacerbations of COPD. Observational studies that have examined clinical outcome of exacerbations have repeatedly demonstrated certain clinical characteristics to be associated with treatment failure or early relapse. Optimal antibiotic selection for exacerbations has therefore incorporated quantifying

Optimizing antibiotic selection in treating COPD exacerbations

- Los ensayos de antibióticos vs placebo en EPOC moderados y graves demuestran importantes beneficios.
- Sin embargo, la elección de los antibióticos no parecen afectar a los resultados, lo cual puede explicarse por limitaciones metodológicas.
- Ciertas características clínicas se asocian con el fracaso del tratamiento o recaída temprana.

Optimizing antibiotic selection in treating COPD exacerbations

- La selección óptima de los antibióticos para las exacerbaciones ha incorporado la **cuantificación del riesgo**: elección de antibióticos diferentes para pacientes de bajo y alto riesgo.
- La elección de los antibióticos basada en la **estratificación de riesgo**, aún no ha sido demostrada en ensayos prospectivos controlados.

¿Qué dicen las Guías?

Guía EPOC²⁰⁰⁹

Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de la EPOC



SEPAR

*Sociedad Española de
Neumología y Cirugía Torácica*

SEPAR

**Sociedad Española de
Neumología y Cirugía Torácica**

www.separ.es



ALAT-ULASTER

**Asociación Latinoamericana del
Tórax**

www.alatorax.org

GuíaEPOC²⁰⁰⁹

- Cuatro familias de antibióticos cuyo espectro de actividad antimicrobiana incluye a los principales microorganismos implicados en las agudizaciones de la EPOC.
- Penicilinas: amoxicilina-clavulanico 875-125 mg/8 horas y 2000/125 mg/12 horas.
- Cefalosporinas VO: cefuroxima, cefpodoxima y cefditoren.
- Fluoroquinolonas: levofloxacino y moxifloxacino

Guía EPOC²⁰⁰⁹

- “ **En último lugar los macrólidos:** eritromicina, azitromicina y claritromicina. *En España, en torno al 30% de las cepas de S. pneumoniae son resistentes a todos los macrolidos y la mayoría de las cepas de H.influenzae son resistentes a eritromicina y claritromicina.*
- “Los macrólidos *deben considerarse como un tratamiento alternativo valido* para casos en que, por alergia o cualquier otro motivo, no pueda emplearse un beta-lactámico o una fluoroquinolona.”

¿Macrólidos a dosis bajas?

Seemungal TA, et al.

Long-term erythromycin therapy is associated with decreased chronic obstructive pulmonary disease exacerbations.

Am J Respir Crit Care Med 2008;178:1139–47.

- Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, eritromicina 250 mg/12horas a EPOC, demostró una reducción significativa en las exacerbaciones, comparado con el placebo.

Nakanishi Y, et al.

Clarithromycin prevents smoke-induced emphysema in mice.

Am J Respir Crit Care Med 2009;179: 271–8.

- Claritromicina protege de enfisema a ratones expuestos al humo de tabaco.

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease



**GLOBAL STRATEGY FOR THE DIAGNOSIS,
MANAGEMENT, AND PREVENTION OF
CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE
UPDATED 2009**

No en profilaxis.

Antibiotics. Prophylactic, continuous use of antibiotics has been shown to have no effect on the frequency of exacerbations in COPD¹⁸¹⁻¹⁸³ and a study that examined the efficacy of chemoprophylaxis undertaken in winter months over a period of 5 years, concluded that there was no benefit¹⁸⁴. There is no current evidence that the use of antibiotics, other than for treating infectious exacerbations of COPD and other bacterial infections, is helpful^{185,186} (**Evidence A**).

¿Antivíricos?

¿Antivíricos?

De Sernes et al.

Importance of viral and bacterial infections in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations.

J Clin Virol. 2009 Oct;46 (2):129-33.

- 31% infección viral: el 9% de la gripe A, 7% por VSR y el 7% con el VIP-3.
- En los infectados por virus, 58% también tenían co-infección bacteriana.
- Los pacientes co-infectados no presentan síntomas diferentes que los pacientes con infecciones simples.

¿Cuánto tiempo?

Ciclos de tratamiento antibiótico cortos (<5días)

Chronic obstructive pulmonary disease

Short-course antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD: a meta-analysis of double-blind studies

R El Moussaoui,¹ B M Roede,¹ P Speelman,¹ P Bresser,² J M Prins,¹ P M M Bossuyt³

ABSTRACT

Background: A study was undertaken to determine whether a short course of antibiotic treatment (≤ 5 days) is as effective as the conventional longer treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Methods: MEDLINE, EMBASE and the Cochrane central register of controlled trials were searched to July 2006

conflicting data, with several large studies failing to demonstrate superiority of antibiotic therapy over placebo.^{6,7} Other trials indicated that antibiotic therapy is effective in patients who have at least increased dyspnoea, increased sputum purulence (ie, a type 1 or 2 exacerbation),⁸ and in those with more severe airflow obstruction.⁹

THORAX 2008;63:415-422

Ciclos de tratamiento antibiótico cortos (<5días)

- 21 estudios, publicados en ingles.
- 10.698 EPOC incluidos.
- Exacerbaciones EPOC GOLDII-III
- Doble ciego aleatorizados.
- Excluyen azitromicina del grupo ciclo-corto.

Table 1 Details of studies comparing short antibiotic treatment with conventional treatment (7–10 days) in patients with acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD

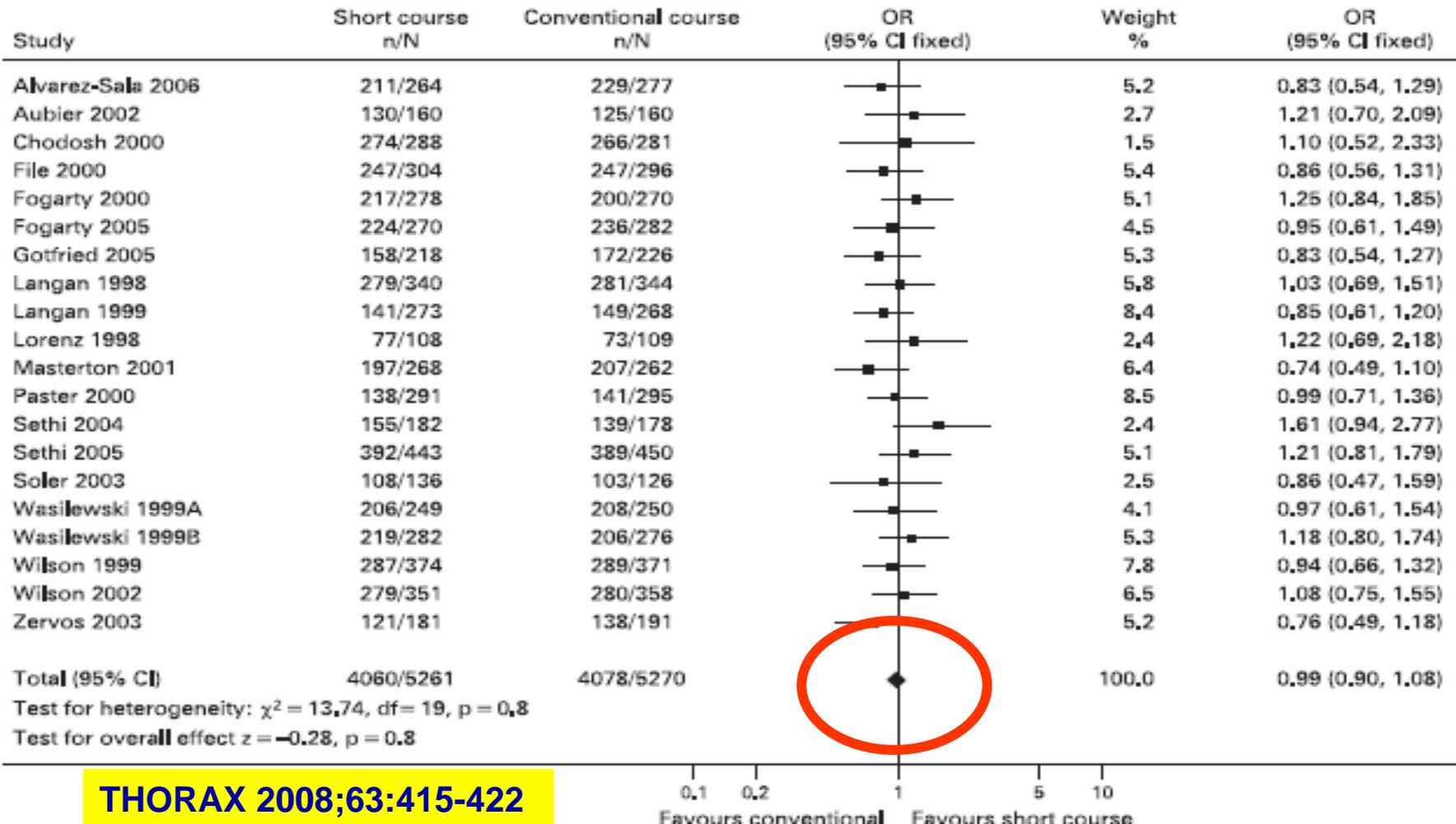
Reference	Year of publication	Quality score	Concealment	Study size	Mean age of subjects	Outpatients or inpatients	Treatment	Duration (days)	Early follow-up (days)	Late follow-up (days)
Langan ⁴⁵	1998	4	Unknown	684	55.9	Outpatients	Cefuroxime	5	8–10	28–35
					57.1		Claritromycin	7		
Lorenz ⁴⁶	1998	4	Unknown	222	56.0	Unknown	Cefixime	5	10–13	27–33
					54.0		Cefixime	10		
Langan ²¹	1999	4	Unknown	544	56.8	Outpatients	Grepafloxacin	5	11–13	31–38
					56.3		Grepafloxacin	10		
Wasilewski (a) ²²	1999	5	Adequate	499	52.0	Outpatients	Dirithromycin	5	10–12	17–21
					52.0		Erythromycin	7		
Wasilewski (b) ²²	1999	5	Adequate	558	52.0	Outpatients	Dirithromycin	5	10–12	17–21
					52.0		Erythromycin	7		
Wilson ⁴⁷	1999	4	Unknown	750	60.0	Both	Moxifloxacin	5	14	28–35
					60.2		Claritromycin	7		
Chodosh ¹⁹	2000	5	Adequate	614	56.9	Outpatients	Moxifloxacin	5	10–16	17–27
					56.2		Moxifloxacin	10		
File ⁴⁸	2000	4	Unknown	600	64.2	Outpatients	Gemifloxacin	5	14–21	28–35
					64.0		Co-amoxiclav	7		
Fogarty ²³	2000	4	Unknown	548	54.0	Unknown	Cefdinir	5	17–21	28–42
					57.0		Cefprozil	10		
Paster ²⁸	2000	5	Adequate	586	54.0	Outpatients	Cefdinir	5	12–19	26–40
					52.0		Loracerbef	7		
Gotfried ²⁰	2001	2	Unknown	349	48.0	Outpatients	Gatifloxacin	5	14–21	28–35
					49.0		Gatifloxacin	7		

Table 1 Details of studies comparing short antibiotic treatment with conventional treatment (7–10 days) in patients with acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD (continuación)

Reference	Year of publication	Quality score	Concealment	Study size	Mean age of subjects	Outpatients or inpatients	Treatment	Duration (days)	Early follow-up (days)	Late follow-up (days)
Masterton ²⁶	2001	3	Unknown	532	60.7	Outpatients	Levofloxacin	5	14–17	35–42
					59.5		Levofloxacin	7		
Aubier ²⁰	2002	4	Unknown	325	61.5	Outpatients	Telithromycin	5	17–21	31–36
					66.0		Co-clavulanate	10		
Wilson ²⁵	2002	3	Unknown	712	58.7	Inpatients	Gemifloxacin	5	14–21	28–35
					58.4		Clarithromycin	7		
Soler ⁵¹	2003	3	Unknown	282	60.1	Both	Gatifloxacin	5	11–14	31–38
					61.9		Co-clavulanate	10		
Zervos ⁵²	2003	5	Adequate	376	50.5	Unknown	Telithromycin	5	17–24	31–45
					57.0		Cefuroxime	10		
Sethi ⁵³	2004	5	Adequate	360	61.6	Unknown	Gemifloxacin	5	14–21	28–35
					63.4		Levofloxacin	7		
Fogarty ³⁴	2005	3	Unknown	650	59.5	Outpatients	Telithromycin	5	17–24	31–36
					59.4		Clarithromycin	10		
Gotfried ²⁴	2005	4	Unknown	485	62.1	Outpatients	Clarithromycin	5	17–21	37–40
					61.6		Clarithromycin	7		
Sethi ⁵⁵	2005	4	Unknown	893	60.1	Both	Co-amoxiclav 2000/125	5	14–21	28–35
					60.3		Co-amoxiclav 875/125	7		
Alvarez-Sala ²⁷	2006	3	Unknown	541	61.1	Unknown	Cefditoren pivoxil	5	10–12	25–35
					61.0		Cefuroxime	10		

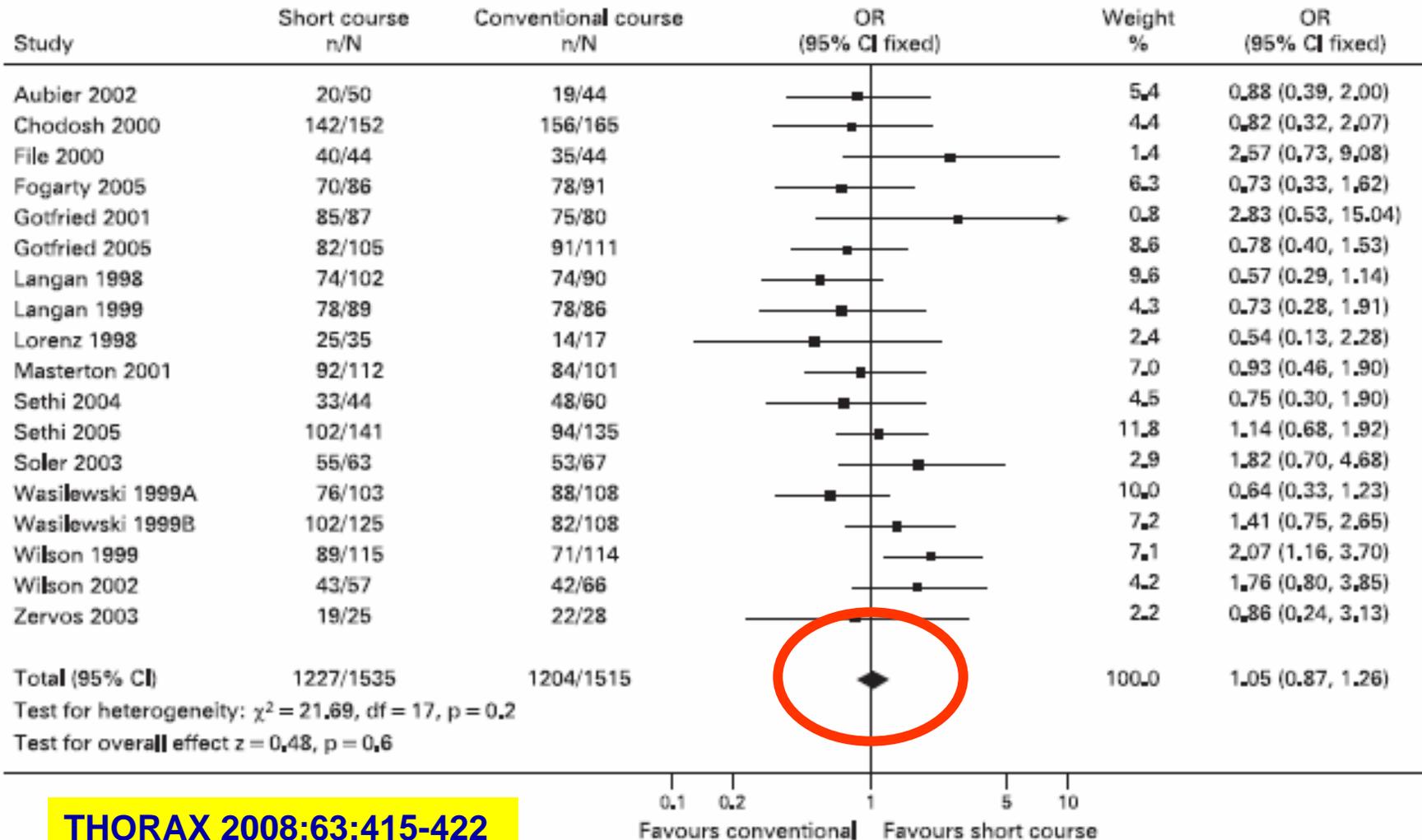
Cura clínica:

Chronic obstructive pulmonary disease



Cura bacteriológica:

Chronic obstructive pulmonary disease



Cura clínica: CEFALOSPORINAS

Chronic obstructive pulmonary disease

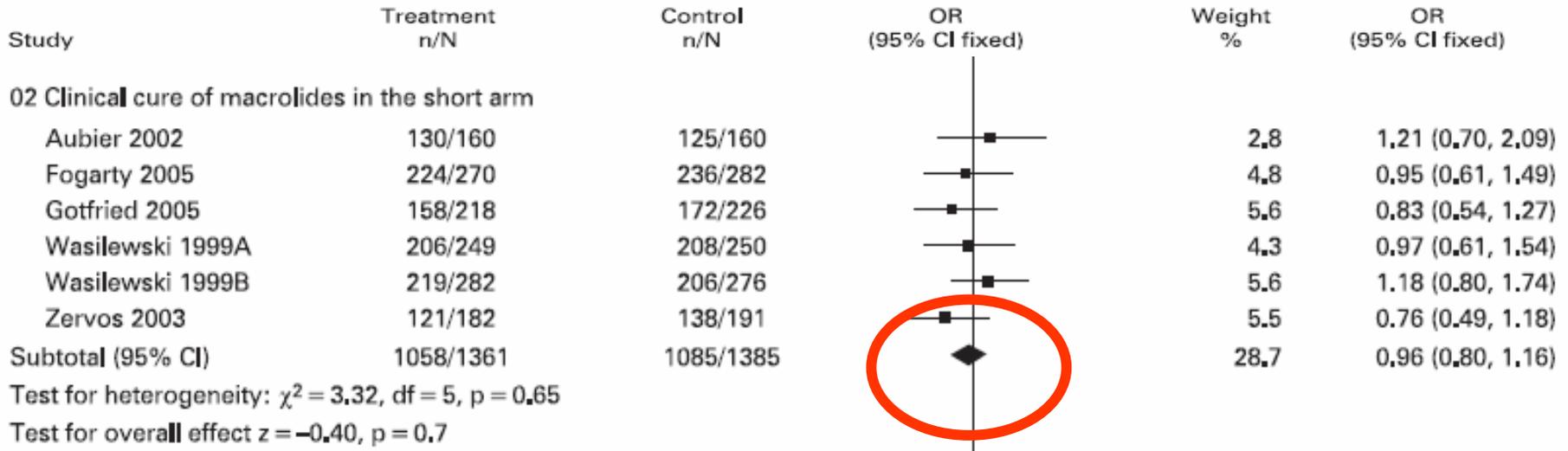
Study	Treatment n/N	Control n/N	OR (95% CI fixed)	Weight %	OR (95% CI fixed)
01 Clinical cure of cephalosporins in the short arm					
Alvarez-Sala 2006	211/264	229/277		5,4	0,83 (0,54, 1,29)
Fogarty 2000	217/278	200/270		5,4	1,25 (0,84, 1,84)
Langan 1998	279/340	281/344		6,1	1,03 (0,69, 1,51)
Lorenz 1998	77/108	73/109		2,5	1,22 (0,69, 2,18)
Paster 2000	138/291	141/295		8,9	0,99 (0,71, 1,36)
Subtotal (95% CI)	922/1281	924/1295		28,3	1,04 (0,87, 1,24)

Test for heterogeneity: $\chi^2 = 2.22$, $df = 4$, $p = 0.7$

Test for overall effect $z = 0.38$, $p = 0.7$

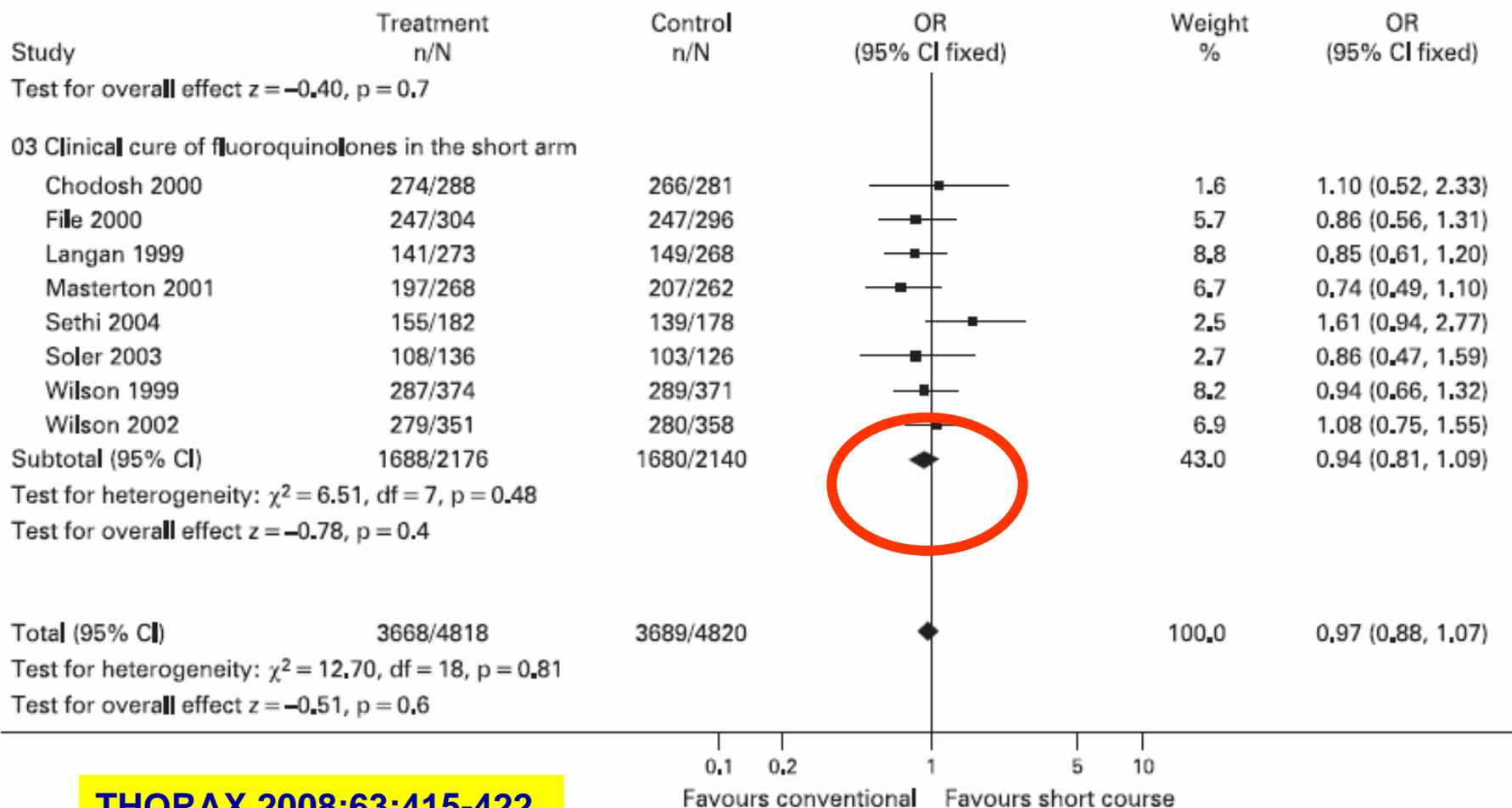
Cura clínica: MACROLIDOS

Chronic obstructive pulmonary disease



Cura clínica: FLUOROQUINOLONAS

Chronic obstructive pulmonary disease



Ciclos de tratamiento antibiótico cortos (<5días)

THORAX 2008;63:415-422

Chronic obstructive pulmonary disease

Short-course antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD: a meta-analysis of double-blind studies

R El Moussaoui,¹ B M Roede,¹ P Speelman,¹ P Bresser,² J M Prins,¹ P M M Bossuyt³

CONCLUSIÓN:

Los ciclos cortos de antibióticos son igual de efectivos que los tradicionales en exacerbaciones de EPOC GOLD II-III

RICARDO Y NACHO

NO, SI AL FINAL LE
RECETARA ANTIBIOTICOS,
PERO LLEVA EL CUPO DE
RECETAS FATAL Y QUIERE
PROBARLO TODO

