

# XXXIV

## Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)

XXIX Congreso de la  
Sociedad Andaluza de  
Medicina Interna (SADEMI)

### 21-23

Noviembre 2013

Palacio de Ferias y  
Congresos de Málaga  
**Málaga**

### Antibioterapia crónica

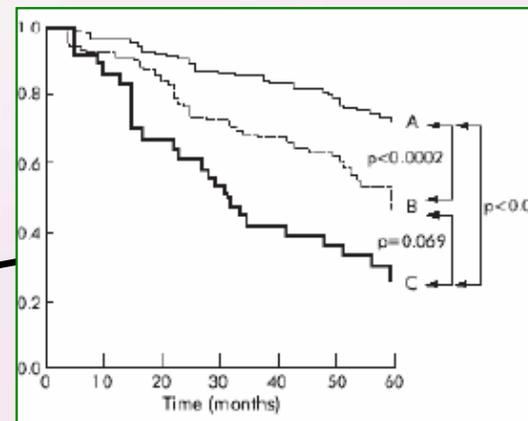
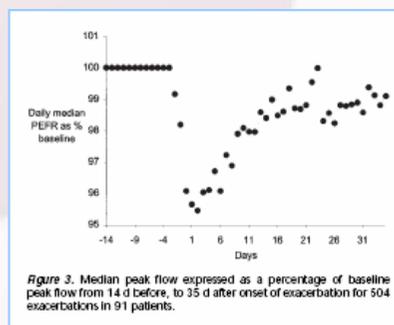
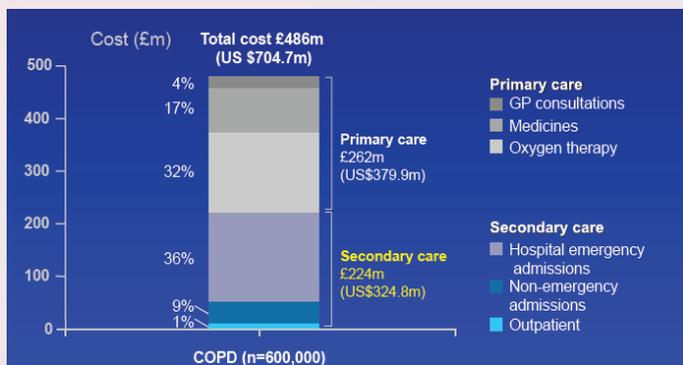
Dr. Ramon Boixeda i Viu  
Servicio de Medicina Interna  
Hospital de Mataró. Barcelona.



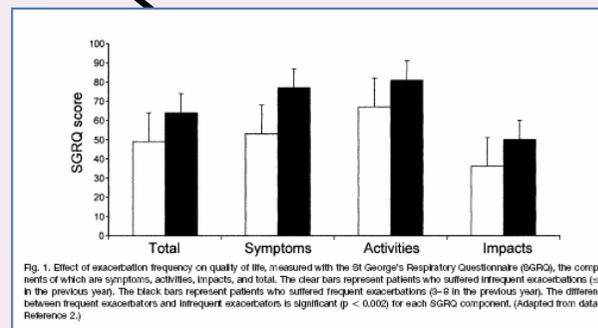
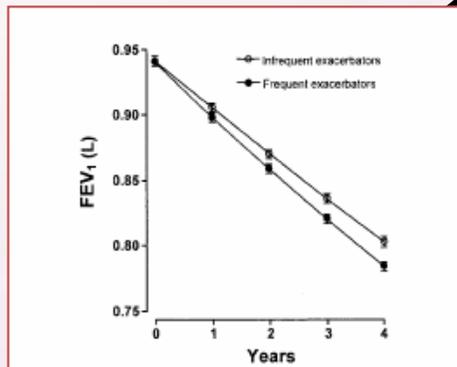
## Antibioterapia crónica.

1. Impacto de las agudizaciones.
2. Bronquiectasias y EPOC.
3. Infección bronquial crónica.
4. Antibióticos en la fase estable de la EPOC.
  - a. Macrolidos.
  - b. Quinolonas.
5. Recomendaciones de las guías.

# 1. Impacto de las agudizaciones.



AGUDIZACIONES DE LA EPOC A-EPOC



Antibióterapia crónica. Dr. Ramon Boixeda i Viu



## 2. Bronquiectasias y EPOC.

Patients with bronchiectasis n (%)	53 (57.6%)
Type, n (%) <sup>+</sup>	
-Cilindrical	48 (90.6%)
-Cystic	10 (18.9%)
Location, n (%)	
-Only upper lobes	6 (11.3%)
-Only lower lobes	32 (60.4%)
-Only lingula or middle lobule	15 (28.3%)
-Only right	7 (13.2%)
-Only left	5 (9.4%)
-Bilateral	41 (77.4%)
-Central bronchiectasis	2 (3.8%)
Extension, n (%)	
-Localized (only 1 lobule)	8 (15.1%)
-Disseminated (4 or more lobules)	10 (18.9%)
-Nº affected lobules, mean (SD)	2.1 (2.2)
-Nº affected segments, mean (SD)	3.8 (4.6)



Martínez-García, et al. Chest 2011;140:1130-37

### 3. Infección bronquial crónica.

#### Importancia de las bacterias en las A-EPOC

Importancia de la purulencia del esputo

Se asocia a la inflamación

Predominio en EPOC severa

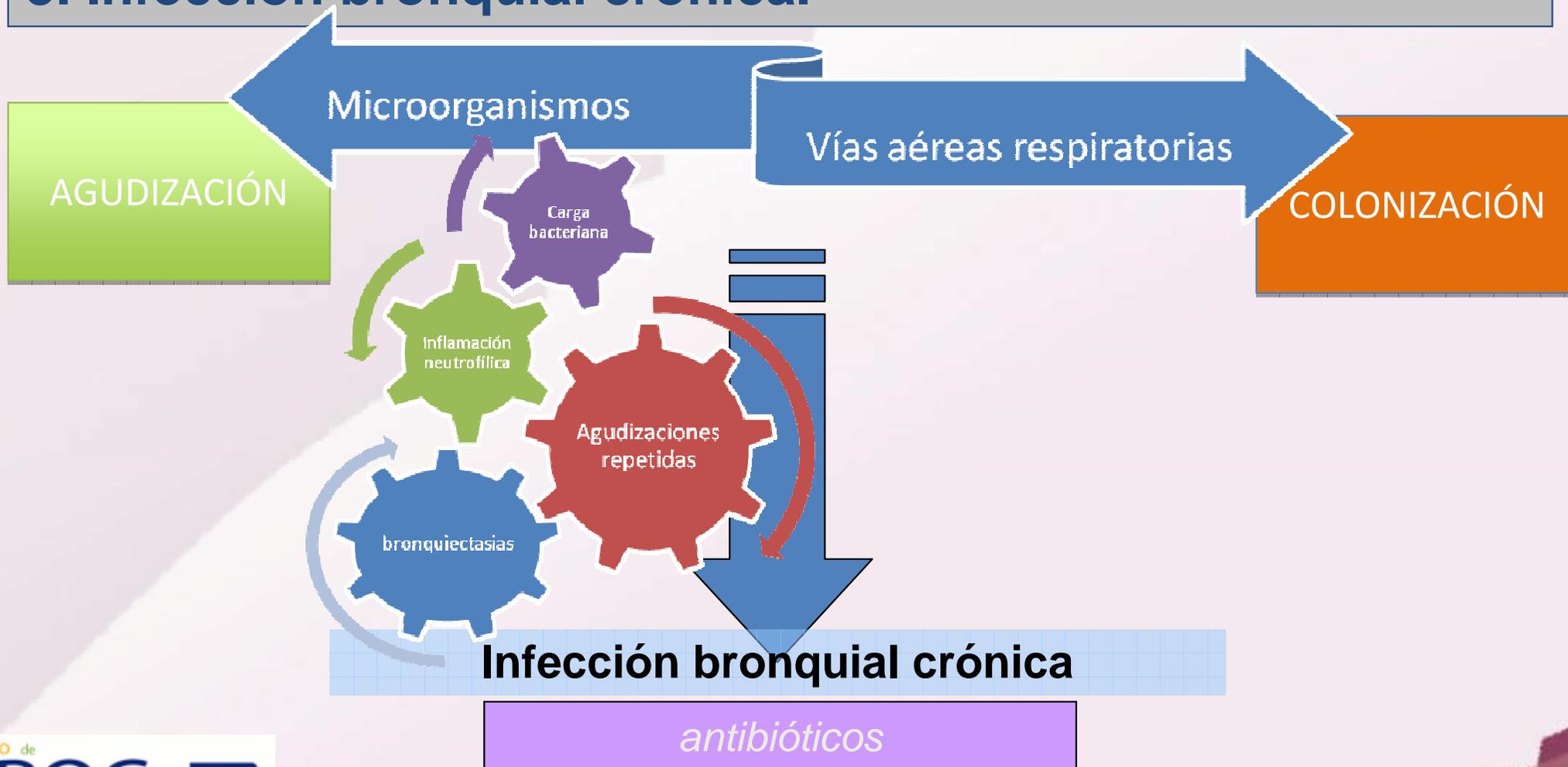
Table 1. – Clinical, biochemical and bacteriological characteristics of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease

	Purulent exacerbation (probably bacterial)	Mucoid exacerbation (probably nonbacterial)
FEV1 % mean $\pm$ SD	55.9 $\pm$ 22	66.8 $\pm$ 23
Sputum colour	Yellow/green	White
Positive sputum culture %	90	33
>10 <sup>7</sup> cfu·mL <sup>-1</sup> bacteria in sputum %	83	17
<b>Inflammatory sputum markers</b>		
MPO	++	+
LTB <sub>4</sub>	++	+
IL-8	++	+
Neutrophil elastase	+++	
Recovery without antibiotics	Unproven	Yes

FEV1: forced expiratory volume in one second; cfu: colony-forming unit; MPO: myeloperoxidase; LTB<sub>4</sub>: leukotriene B<sub>4</sub>; IL-8: interleukin-8. -: no increase; +: slight increase; ++: moderate increase; +++: large increase. Data from [9–12].

M. Miravittles Eur Respir J 2002; 20: Suppl. 36, 9a–19a

### 3. Infección bronquial crónica.



## 4. Antibióticos en fase estable.

1960

profilaxis antibiótica

1980

efecto beneficioso significativo en la reducción de  
agudizaciones, aunque de escasa magnitud

2000

1

MACRÓLIDOS

**Reducción agudizaciones**

Azitromicina 500 mg/día/3  
días por semana durante un  
año, con repetición en  
sucesivos períodos  
invernales (de noviembre a  
mayo) en caso de respuesta  
(ausencia de agudizaciones)

2

QUINOLONAS

**Erradicación bacteriana**

Moxifloxacino (400 mg/día, 5  
días cada 2 meses)  
durante un año  
  
Infección respiratoria crónica  
(bronquiectasias)

2010

**Antibioterapia crónica. Dr. Ramon Boixeda i Viu**

# XXXIV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)

# XXIX Congreso de la Sociedad Andaluza de Medicina Interna (SADEMI)

21-23 Noviembre 2013 Palacio de Ferias y Congresos de Málaga. Málaga

<p><b>Long-term Erythromycin Therapy Is Associated with Decreased Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations</b></p> <p>Tenekeci A. E., Steerung M., Tom M. A., Wilkinson M., John E., Hurst R., Penzel R., Ray J., Sagoroff J., and Jarrold G. (Medford)</p> <p><sup>1</sup>Department of Clinical Medical Sciences, St. Augustine Campus, University of the West Indies, St. Augustine, Trinidad and Tobago and <sup>2</sup>Academic Unit of Respiratory Medicine, University College London, London, United Kingdom</p>	<p>International Journal of COPD</p> <p>Dovepress</p> <p>ORIGINAL RESEARCH</p> <p><b>Long-term azithromycin therapy in patients with severe COPD and repeated exacerbations</b></p>	<p>The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE</p> <p>ORIGINAL RESEARCH</p> <p><b>Azithromycin for Prevention of Exacerbations of COPD</b></p> <p>Richard K. Albert, M.D., John Connett, Ph.D., William C. Bailey, M.D., Richard Casabian, M.D., Ph.D., J. Allen D. Cooper, Jr., M.D., Gerald J. Criner, M.D., Jeffrey L. Curtis, M.D., Muel T. Dransfield, M.D., Michael H. Han, M.D., Stephen C. James, M.D., Barry Kibbe, M.D., Nathaniel Madansky, M.D.,</p>	<p>Efficacy of moxifloxacin in the treatment of bronchial colonisation in COPD</p> <p>M. Miravittles*, A. Marfisi*, E. Manóvil*, S. Vilà*, C. de la Haza*, R. Hervás*, C. Esquinas*, M. García*, L. Millares*, J. Moreno* and A. Torres*</p>	<p>Pulsed moxifloxacin for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial</p>
---	---	--	--	--

Seemungal, et al. AJRCCM. 2008	Pomares, et al. Int J COPD. 2011	Albert, et al. NEJM. 2011	Miravittles, et al. EJR. 2011	Sethi, et al. Respir Res. 2010
Eritromicina 250 mg/12 horas	Azitromicina 500 mg/día Lunes-miércoles-viernes	Azitromicina 250 mg/día	Moxifloxacin 400mg/día 5 días	Moxifloxacin 400 mg/día 5 días cada 2 meses
109 pacientes	20 pacientes	1142 pacientes	40 pacientes	1157 pacientes
EPOC moderada-severa	EPOC severa EA's frecuentes/ <i>P. aeruginosa</i>	EPOC OCD/corticoides/EA severa	EPOC FEV1<60% PBD neg. Colonización PPM	EPOC agudizador
<b>No bronquiectasias</b>	<b>No bronquiectasias</b>	<b>Bronquiectasias ?</b>	<b>Bronquiectasias ?</b>	<b>Bronquiectasias ?</b>
35% reducción EA-EPOC	59% reducción EA-EPOC	17% reducción EA-EPOC	25% reducción EA-EPOC	25% reducción EA-EPOC
Disminución de la duración de la EA	70% reducción si PPM's ( <i>H. influenzae</i> , <i>S pneumoniae</i> )	Mejoría de la calidad de vida	A las 2 semanas Eradicación 75% vs 30%	45% reducción si esputo mucopurulento
No cambios en los marcadores de inflamación	43% reducción si colonización <i>P. aeruginosa</i>	NNT 2.86	A las 8 semanas Eradicación 95% vs 75%	
Tiempo a la primera EA de 89 a 271 días	61% reducción de la hospitalización	Tiempo a la primera EA de 174 a 266 días	Tiempo a la primera EA de 60 a 74 días	
	43% reducción de la estancia hospitalaria	Alt's auditivas (25% vs 20%) Resistencias (81% vs 41%)	Adquisición PPM 60% vs 70%	
		Control QT / audiometria / resistencias	No indicado si <i>P. aeruginosa</i>	No indicado si <i>P. aeruginosa</i>

# XXXIV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)

# XXIX Congreso de la Sociedad Andaluza de Medicina Interna (SADEMI)

21-23 Noviembre 2013 Palacio de Ferias y Congresos de Málaga. Málaga

**Long-term Erythromycin Therapy Is Associated with Decreased Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations**

Teneke A. E. Seemungal<sup>1</sup>\*, Tom M. A. Wilkinson<sup>1</sup>\*, John E. Hurst<sup>1</sup>, Wayne R. Peters<sup>1</sup>, Ray J. Sapsford<sup>1</sup>, and Adriano G. Woodcock<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>Department of Clinical Medical Sciences, St. Augustine Campus, University of the West Indies, St. Augustine, Trinidad and Tobago and <sup>2</sup>Academic Unit of Respiratory Medicine, University College London, London, United Kingdom

International Journal of COPD

Dovepress

ORIGINAL RESEARCH

**Long-term azithromycin therapy in patients with severe COPD and repeated exacerbations**

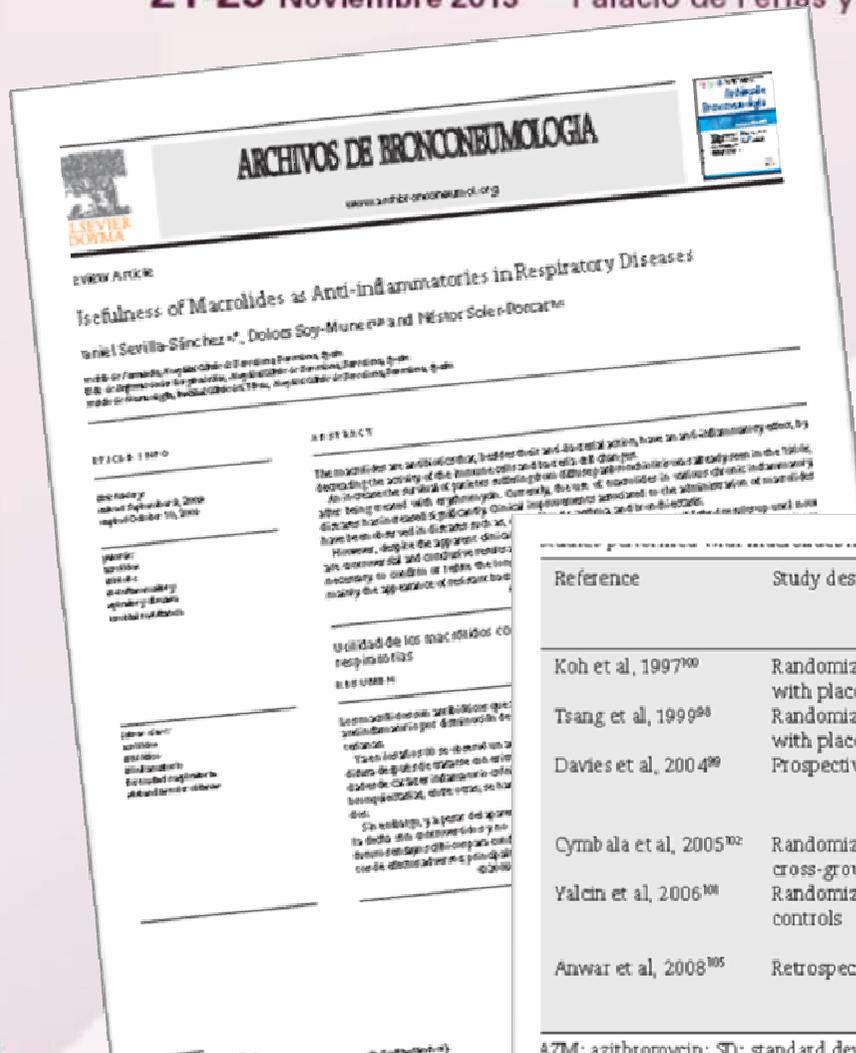
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

Richard H. Albert, M.D., John Connett, Ph.D., William C. Bailey, M.D., Richard Casadei, M.D., Ph.D., J. Allen D. Cooper, Jr., M.D., Gerald J. Criner, M.D., Jeffrey L. Curtis, M.D., Muel T. D'Amico, M.D., Michael H. Han, M.D., Stephen C. James, M.D., Barry Kibbe, M.D., Nathaniel Madans, M.D., Azithromycin for Prevention of Exacerbations of COPD

Seemungal, et al. AJRCCM. 2008	Pomares, et al. Int J COPD. 2011	Albert, et al. NEJM. 2011
Eritromicina 250 mg/12 horas	Azitromicina 500 mg/dia Lunes-miércoles-viernes	Azitromicina 250 mg/día
109 pacientes	20 pacientes	1142 pacientes
EPOC moderada-severa	EPOC severa EA's frecuentes/ <i>P. aeruginosa</i>	EPOC OCD/corticoides/EA severa
No bronquiectasias	No bronquiectasias	Bronquiectasias ?
35% reducción EA-EPOC	59% reducción EA-EPOC	17% reducción EA-EPOC
Disminución de la duración de la EA	70% reducción si PPM's ( <i>H. influenzae</i> , <i>S pneumoniae</i> )	Mejoría de la calidad de vida
No cambios en los marcadores de inflamación	43% reducción si colonización <i>P. aeruginosa</i>	NNT 2.86
Tiempo a la primera EA de 89 a 271 días	61% reducción de la hospitalización	Tiempo a la primera EA de 174 a 266 días
	43% reducción de la estancia hospitalaria	Alt's auditivas (25% vs 20%) Resistencias (81% vs 41%)
		Control QT / audiometria / resisitencias

# MACRÓLIDOS

Antibioterapia crónica. Dr. Ramon Boixeda i Viu



Altas concentraciones a nivel respiratorio  
 Bactericida  
 Efecto antiinflamatorio-inmunomodulador (disminución hipersecreción mucosa)

Usados en colonización bronquial por *P. aeruginosa*  
 Reduce formación de biofilms y reduce la adherencia bacteriana.

Azitromicina:  
 Su metabolismo no interfiere en el C P450  
 Mayor tolerancia gastrointestinal  
 Menos hepatotoxicidad  
 Mayor actividad frente *H influenzae*

Reference	Study design		
Koh et al, 1997 <sup>700</sup>	Randomized, double-blind, placebo-controlled		
Tsang et al, 1999 <sup>68</sup>	Randomized, double-blind, placebo-controlled		
Davies et al, 2004 <sup>69</sup>	Prospective open-label		
Cymbala et al, 2005 <sup>702</sup>	Randomized, open-label, cross-grouped		
Yalcin et al, 2006 <sup>700</sup>	Randomized, with placebo controls	34; 12.5 (9-16)	Clarithromycin; 5mg/kg/day; 3
Anwar et al, 2008 <sup>705</sup>	Retrospective, open-label	56; 63 (±12.9)	AZM; 250mg/day, 3 days per week; 9.1 (±7.5)

↓ sputum volume  
 ↓ sputum markers  
 ↑ FEV<sub>1</sub>, decreased frequency of exacerbations  
 Clinically significant reduction in cultures  
 Six withdrawals due to adverse side effects

AZM: azithromycin; SD: standard deviation; FEV<sub>1</sub>: forced expired volume in first second; FVC: forced vital capacity; ND: No data.

Long-term Erythromycin Therapy Is Associated with Decreased Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations

Terence A. R. Seemungal<sup>1</sup>\*, Tom M. A. Wilkinson<sup>1</sup>, John R. Hurst<sup>1</sup>, Wiyomi K. Pareek<sup>1</sup>, Roy J. Sapsford<sup>2</sup>, and Jodwyn A. Weatherall<sup>1</sup>

Seemungal, et al. AJRCCM. 2008

Eritromicina 250 mg/12 horas

109 pacientes

EPOC moderada-severa

No bronquiectasias

35% reducción EA-EPOC

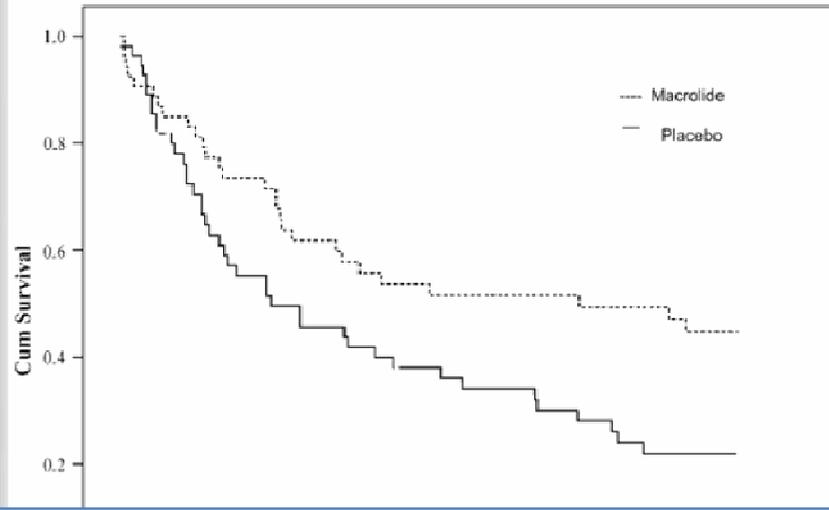
Disminución de la duración de la EA

No cambios en los marcadores de inflamación

Tiempo a la primera EA de 89 a 271 días

# MACRÓLIDOS eritromicina

eritromicina 250mg/12 horas



**Long-term Erythromycin Therapy Is Associated with Decreased Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations**

Terence A. R. Seemungal<sup>1</sup>\*, Tom M. A. Wilkinson<sup>1</sup>, John R. Hurst<sup>1</sup>, Wiyomi K. Pareek<sup>1</sup>, Roy J. Sapsford<sup>2</sup>, and Jodwyn A. Weatherall<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Clinical Medical Sciences, St. Augustine Campus, University of the West Indies, St. Augustine, Trinidad and Tobago, and <sup>2</sup>Academic Unit of Respiratory Medicine, University College London, London, United Kingdom

**AT A GLANCE COMMENTARY**

**Scientific knowledge on the subject**  
Frequent chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbations are a major cause of hospital admission and mortality and are associated with increased airway inflammation. Macrolides have already an antimicrobial and anti-inflammatory effect on the incidence of COPD exacerbations.

**What this study adds to the field**  
Macrolide therapy was associated with a significant reduction in COPD exacerbations compared with placebo and may be useful in decreasing the excessive disease burden in the patient population.

**Background**  
Frequent chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbations are a major cause of hospital admission and mortality and are associated with increased airway inflammation. Macrolides have already an antimicrobial and anti-inflammatory effect on the incidence of COPD exacerbations.

**Methods**  
We performed a randomized, double-blind, placebo-controlled study of erythromycin administered at 250 mg twice daily to long-term stable COPD patients with primary exacerbations within 12 months of randomization. Patients were treated with erythromycin or placebo for 12 weeks. The primary end point was the number of exacerbations requiring hospitalization or antibiotic treatment. Secondary end points were the number of exacerbations requiring hospitalization or antibiotic treatment, the number of exacerbations requiring hospitalization or antibiotic treatment, the number of exacerbations requiring hospitalization or antibiotic treatment, the number of exacerbations requiring hospitalization or antibiotic treatment.

**Results**  
The primary end point was the number of exacerbations requiring hospitalization or antibiotic treatment. The number of exacerbations requiring hospitalization or antibiotic treatment was significantly lower in the erythromycin group compared with the placebo group (p = 0.02).

**Conclusions**  
Long-term erythromycin therapy was associated with a significant reduction in COPD exacerbations compared with placebo and may be useful in decreasing the excessive disease burden in the patient population.

Proportion of patients without an exacerbation vs time to the first exacerbation in placebo and macrolide arms (p = 0.02)

# MACRÓLIDOS azitromicina

Azitromicina 500mg/día  
lunes-miércoles- viernes  
durante 1 año

cohorte 203 pacientes  
EPOC severa

EPOC  
> 4 EA's

Infección bronquial  
*P. aeruginosa*

PPM + *P. aeruginosa*

International Journal of COPD  
Dovepress  
ORIGINAL RESEARCH  
Long-term azithromycin therapy in patients with severe COPD and repeated exacerbations

Pomares, et al.  
Int J COPD. 2011

Azitromicina 500 mg/día  
Lunes-miércoles-viernes

20 pacientes

EPOC severa  
EA's frecuentes/ *P. aeruginosa*

No bronquiectasias

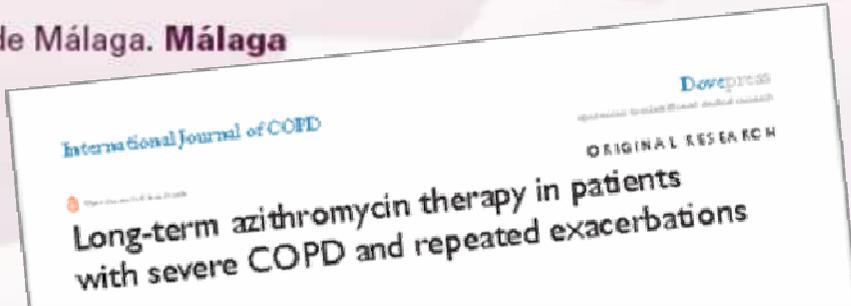
59% reducción EA-EPOC

70% reducción  
si PPM's (*H. influenzae*, *S pneumoniae*)

43% reducción  
si colonización *P. aeruginosa*

61% reducción de la  
hospitalización

43% reducción  
de la estancia hospitalaria



**Table 2** Number of AECOPD, hospitalizations due to respiratory disease, and days of hospitalization with and without azithromycin, overall and according to the group of potentially pathogenic microorganisms isolated from sputum samples before initiation of azithromycin

Variable	0-12 months without azithromycin		12-24 months with azithromycin		% Red	P
	Total	Mean ± SD	Total	Mean ± SD		
<b>Overall (n = 20)</b>						
Exacerbations (n)	136	6.8 ± 2.8	57	2.8 ± 2.5	58.9	0.000
Hospitalizations (n)	72	3.6 ± 1.9	28	1.4 ± 1.5	61.2	0.001
Hospital stay (days)	874	43.7 ± 21.4	500	25.0 ± 32.2	42.8	0.013
<b>Common PPM group (n = 7)</b>						
Exacerbations (n)	63	9.0 ± 2.3	19	2.7 ± 2.2	70	0.00
Hospitalizations (n)	29	4.1 ± 2.6	9	1.2 ± 1.4	70.8	0.04
Hospital stay (days)	309	44.1 ± 17.5	133	19 ± 25	57	0.05
<b><i>Pseudomonas aeruginosa</i> group (n = 9)</b>						
Exacerbations (n)	42	4.6 ± 2.2	24	2.6 ± 2.0	43.5	0.04
Hospitalizations (n)	31	3.4 ± 1.6	17	1.8 ± 1.7	47.1	0.08
Hospital stay (days)	454	50.4 ± 23.9	306	34.0 ± 38.5	32.5	0.23

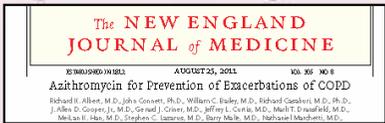
**Abbreviations:** AECOPD, acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease; PPM, potentially pathogenic microorganism; SD, standard deviation; % Red, percentage reduction.

frequency, especially in patients with severe COPD. However, it is estimated that approximately 50% of acute exacerbations of COPD (AECOPD) are caused by *P. aeruginosa* colonization. It is therefore important to identify and eradicate *P. aeruginosa* in these patients. The use of prophylactic antibiotics to prevent AECOPD has been studied in patients with severe COPD. Long-term azithromycin therapy is a suitable option for the prevention of AECOPD in patients with severe COPD and frequent exacerbations. Long-term azithromycin therapy is a suitable option for the prevention of AECOPD in patients with severe COPD and frequent exacerbations. Long-term azithromycin therapy is a suitable option for the prevention of AECOPD in patients with severe COPD and frequent exacerbations.

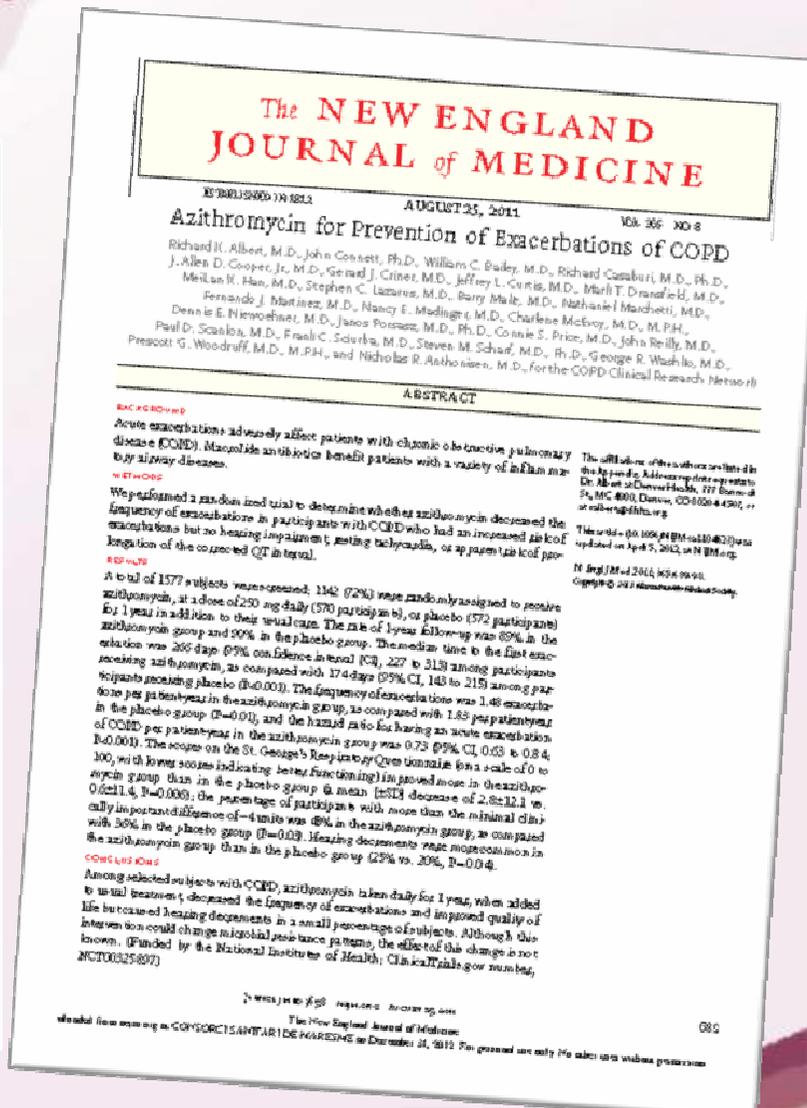
**Azitromicina 250mg/día durante 1 año**

**RCT of AZT vs placebo in 1142 patients with COPD for one year in addition to their usual care. Mean FEV1=40%.**

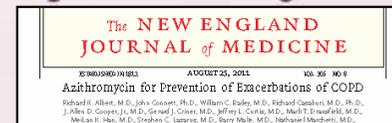
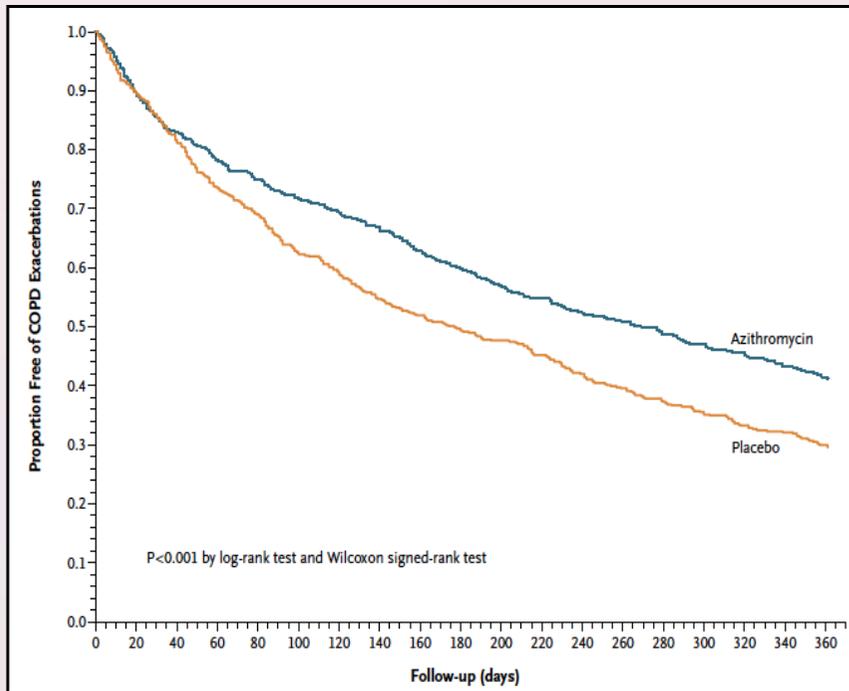
Albert, et al. NEJM 2011; 365: 689-698.



<b>Albert, et al. NEJM. 2011</b>
Azitromicina 250 mg/día
1142 pacientes
EPOC OCD/corticoides/EA severa
Bronquiectasias ?
17% reducción EA-EPOC
Mejoría de la calidad de vida
NNT 2.86
Tiempo a la primera EA de 174 a 266 días
Alt's auditivas (25% vs 20%) Resistencias (81% vs 41%)
Control QT / audiometria / resistencias

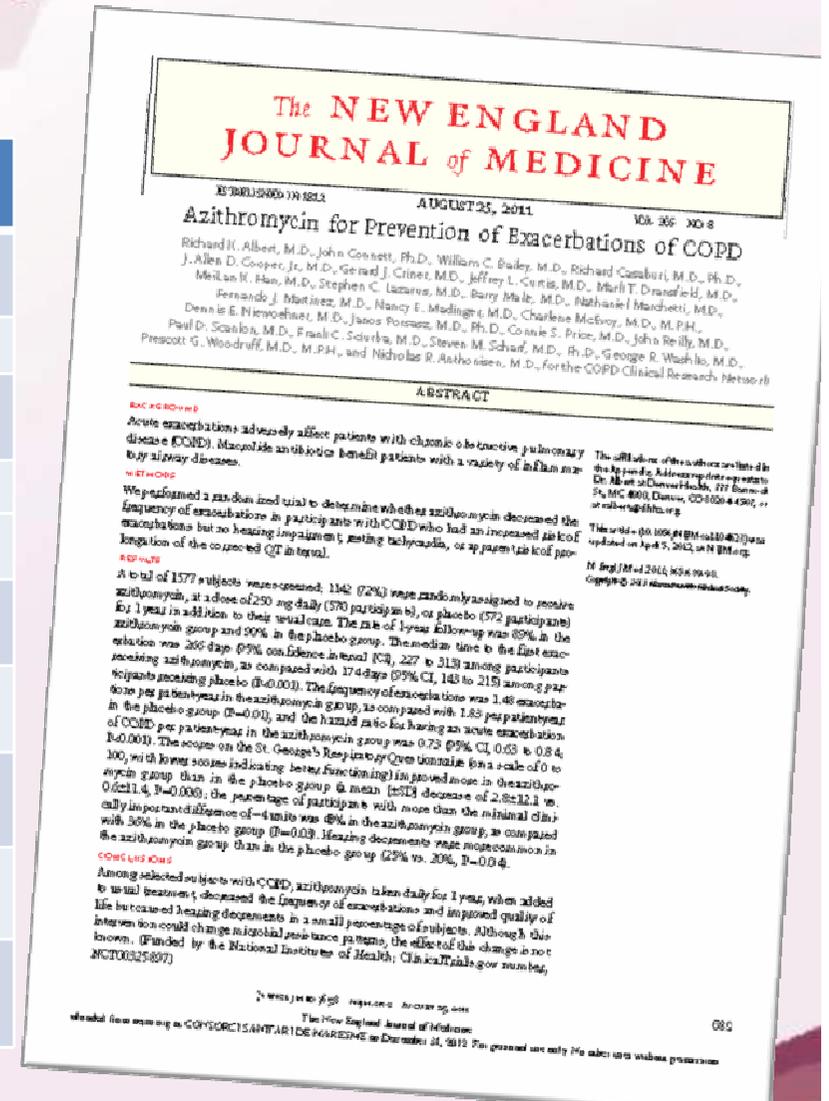


Albert, et al. NEJM 2011; 365: 689-698.



- Albert, et al. NEJM. 2011
- Azitromicina 250 mg/día
- 1142 pacientes
- EPOC  
OCD/corticoides/EA severa
- Bronquiectasias ?
- 17% reducción EA-EPOC
- Mejoría de la calidad de vida
- NNT 2.86
- Tiempo a la primera EA de 174 a 266 días
- Alt's auditivas (25% vs 20%)
- Resistencias (81% vs 41%)
- Control QT / audiometria / resistencias

Time to 1st AE: 266 vs 174 days.  
Reduction of 27% in exacerbations



# QUINOLONAS

Enferm. 2011; 16: 161-171  
doi:10.1016/j.enferm.2011.01.001

Efficacy of moxifloxacin in the treatment of bronchial colonisation in COPD

M. Miravittles<sup>a</sup>, A. Marín<sup>a</sup>, E. Manóvil<sup>a</sup>, S. Vilà<sup>a</sup>, C. de la Haza<sup>a</sup>, R. Hervás<sup>a</sup>, C. Esquedo<sup>a</sup>, M. García<sup>a</sup>, L. Millares<sup>a</sup>, J. Moreno<sup>a</sup> and A. Torres<sup>a</sup>



Sethi et al. Respiratory Research 2010, 11:16  
http://www.respiratory-research.com/content/11/1/16

**RESPIRATORY RESEARCH** Open Access

RESEARCH

Pulsed moxifloxacin for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial

<b>Miravittles, et al. EJR. 2011</b>	<b>Sethi, et al. Respir Res. 2010</b>
Moxifloxacin 400mg/día 5 días	Moxifloxacin 400 mg/día 5 días cada 2 meses
40 pacientes	1157 pacientes
EPOC FEV1<60% PBD neg. Colonización PPM	EPOC agudizador
<b>Bronquiectasias ?</b>	<b>Bronquiectasias ?</b>
25% reducción EA-EPOC	25% reducción EA-EPOC
A las 2 semanas Erradicación 75% vs 30%	45% reducción si esputo mucopurulento
A las 8 semanas Erradicación 95% vs 75%	
Tiempo a la primera EA de 60 a 74 días	
Adquisición PPM 60% vs 70%	
No indicado si <i>P. aeruginosa</i>	No indicado si <i>P. aeruginosa</i>

XXXIV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)

XXIX Congreso de la Sociedad Andaluza de Medicina Interna (SADEMI)

21-23 Noviembre 2013 Palacio de Ferias y Congresos de Málaga. Málaga

Efficacy of moxifloxacin in the treatment of bronchial colonisation in COPD

M. Miravittles\*, A. Marín\*, E. Monsó\*, S. Villá\*, C. de la Riera\*, R. Hervás\*, C. Esquinas\*, M. García\*, L. Millares\*, J. Morera\* and A. Torred\*



Journal of Asthma Care 2013; 10(1): 1-5  
DOI: 10.1186/2040-2996-10-1-5  
http://www.jaccm.com/content/10/1/5

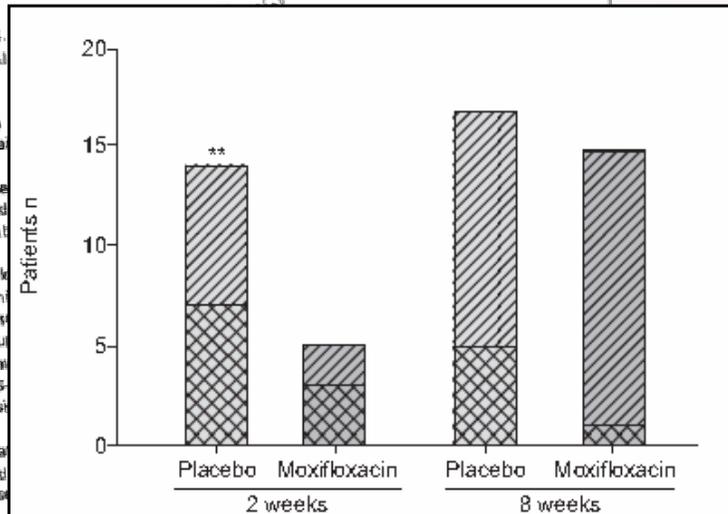
Efficacy of moxifloxacin in the treatment of bronchial colonisation in COPD

M. Miravittles\*, A. Marín\*, E. Monsó\*, S. Villá\*, C. de la Riera\*, R. Hervás\*, C. Esquinas\*, M. García\*, L. Millares\*, J. Morera\* and A. Torred\*

**ABSTRACT:** This study was designed to evaluate the efficacy of moxifloxacin in the eradication of bacterial colonisation of the airways in stable patients with COPD. Out of 119 stable patients with COPD were colonised with potentially pathogenic microorganisms (PPMs) and were included in a randomised, double-blind, placebo-controlled study. Patients were treated with moxifloxacin 400 mg daily for 5 days. Eradication rates were 75% with moxifloxacin and 30% with placebo. Bacterial persistence at 8 weeks was still high in both groups (5% out of 20; p = 0.14). High and similar in both treatment groups. Bacterial persistence at 2 weeks was also similar between treatment groups. Patients with eradication during the 5-day follow-up showed a statistically significant reduction in bacterial persistence at 2 and 8 weeks.

Moxifloxacin was effective in eradicating bacterial colonisation; however, most patients were recolonised. Bacterial persistence at 8 weeks was still high and similar in both treatment groups. Bacterial persistence at 2 weeks was also similar between treatment groups. Patients with eradication during the 5-day follow-up showed a statistically significant reduction in bacterial persistence at 2 and 8 weeks.

**KEYWORDS:** Antibiotics, bacterial colonisation, moxifloxacin



**FIGURE 1.** Number of patients with positive isolation of potentially pathogenic microorganisms (PPMs) in sputum at 2 and 8 weeks after randomisation. Numbers are the result of adding the percentage of patients with persistent (cross-hatch) and newly acquired (diagonal line) strains identified by sputum culture and detection of the DNA of PPMs by PCR (table 2). \*\*: p=0.01.

<b>Miravittles, et al. EJR. 2011</b>
Moxifloxacin 400mg/día 5 días
40 pacientes
EPOC FEV1<60% PBD neg. Colonización PPM
<b>Bronquiectasias ?</b>
25% reducción EA-EPOC
A las 2 semanas Eradicación 75% vs 30%
A las 8 semanas Eradicación 95% vs 75%
Tiempo a la primera EA de 60 a 74 días
Adquisición PPM 60% vs 70%
No indicado si <i>P. aeruginosa</i>

XXXIV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)

XXIX Congreso de la Sociedad Andaluza de Medicina Interna (SADEMI)

21-23 Noviembre 2013 Palacio de Ferias y Congresos de Málaga. Málaga

TABLE 2 Clinical and microbiological evolution

	Placebo	Moxifloxacin	p-value
Subjects n	20	20	
<b>At 2-week follow-up</b>			
PPMs in sputum	14 (70)	5 (25)	0.01
Positive sputum culture	10 (50)	5 (25)	0.19
Positive PCR for PPM	4 (20)	0	0.09
PPM persistence	7 (35)	3 (15)	>0.25
Acquisition of new PPM	7 (35)	2 (10)	0.13

**At 8-week follow-up**  
 Positive sputum culture\*  
 PPM persistence  
 Acquisition of new PPM  
 PPMs at 8 weeks follow-up  
*Haemophilus influenzae*  
*Haemophilus parainfluenzae*  
*Pseudomonas aeruginosa*  
*Moraxella catarrhalis*  
 Polymicrobial

**At 5-month follow-up**  
 Patients with exacerbation  
 Time to first exacerbation

Data are presented as n (%)  
 potentially pathogenic micro-organisms  
 two different strains of *H. influenzae*  
 at 8 weeks.

TABLE 3 Results of the logistic regression model for the variables associated with the presence of exacerbation during follow-up, adjusted for age and post-bronchodilator per cent predicted forced expiratory volume in 1 s

Variables	OR (95% CI)
Persistence of PPM isolated at randomisation	0.45 (0.04 4.51)
Treatment with moxifloxacin	1.39 (0.33 5.76)
Acquisition of a new PPM during follow-up	9.63 (1.01 91.64)

PPM: potentially pathogenic micro-organism.

Efficacy of moxifloxacin in the treatment of bronchial colonisation in COPD  
 M. Miravittles\*, A. Marín\*, E. Manó\*, S. Vilà\*, C. de la Horra\*, R. Hervás\*, C. Esquinas\*, M. García\*, L. Millares\*, J. Morera\* and A. Torres\*

Miravittles, et al.  
EJR. 2011

Moxifloxacin 400mg/día  
5 días

40 pacientes

EPOC FEV1<60% PBD neg.  
Colonización PPM

Bronquiectasias ?

25% reducción EA-EPOC

A las 2 semanas  
Eradicación 75% vs 30%

A las 8 semanas  
Eradicación 95% vs 75%

Tiempo a la primera EA  
de 60 a 74 días

Adquisición PPM  
60% vs 70%

No indicado  
si *P. aeruginosa*

Moxifloxacino 400mg/día  
durante 5 días  
cada 2 meses

Sethi et al. *Respiratory Research* 2010, 11:10  
<http://respiratory-research.com/content/11/1/10>

RESPIRATORY RESEARCH  
Open Access

**RESEARCH**

**Pulsed moxifloxacin for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial**

Sanjay Sethi<sup>1\*</sup>, Paul W Jones<sup>2</sup>, Marilee Schmitt Theson<sup>3</sup>, Marc Miravittles<sup>4</sup>, Ethan Rubinstein<sup>5</sup>, Jadwiga A Wedzicha<sup>6</sup>, Robert Wilson<sup>7</sup>, the PULSE Study group

**Abstract**

**Background:** Acute exacerbations contribute to the morbidity and mortality associated with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). This proof of concept study evaluates whether intermittent pulsed moxifloxacin treatment could reduce the frequency of these exacerbations.

**Methods:** Stable patients with COPD were randomized in a double blind, placebo controlled trial to receive moxifloxacin 400 mg PO once daily (N = 573) or placebo (N = 584) once a day for 5 days. Treatment was repeated every 8 weeks for a total of six courses. Patients were repeatedly assessed clinically and microbiologically during the 48 week treatment period, and for a further 24 weeks' follow up.

**Results:** At 48 weeks the odds ratio (OR) for suffering an exacerbation favoured moxifloxacin: per protocol (PP) population (N = 738; OR 0.75, 95% confidence interval (CI) 0.565-0.994, p = 0.046), intent to treat (ITT) population (N = 1149; OR 0.81, 95% CI 0.645-1.008, p = 0.059), and a post hoc analysis of per protocol (PP) patients with purulent/mucopurulent sputum production at baseline (N = 323; OR 0.55, 95% CI 0.36-0.84, p = 0.006). There were no significant differences between moxifloxacin and placebo in any pre specified efficacy subgroup analyses or in hospitalization rates, mortality rates, lung function or changes in St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) total scores. There was, however, a significant difference in favour of moxifloxacin in the SGRQ symptom domain (ITT: 8.2 vs. 3.8, p = 0.009; PP: 8.8 vs. 4.4, p = 0.006). Moxifloxacin treatment was not associated with consistent changes in moxifloxacin vs placebo (p < 0.001) largely due to gastrointestinal events (4.7% vs 0.7%).

**Conclusions:** Intermittent pulsed therapy with moxifloxacin reduced the odds of exacerbation by 20% in the ITT population, by 25% among the PP population and by 45% in PP patients with purulent/mucopurulent sputum at baseline. There were no unexpected adverse events and there was no evidence of resistance development.

**Trial registration:** ClinicalTrials.gov number: NCT00473460. | [ClinicalTrials.gov](http://ClinicalTrials.gov)

Sethi et al. *Respiratory Research* 2010, 11:10  
<http://respiratory-research.com/content/11/1/10>

RESPIRATORY RESEARCH  
Open Access

Pulsed moxifloxacin for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial

Sethi, et al.  
Respir Res. 2010

Moxifloxacino 400 mg/día  
5 días cada 2 meses

1157 pacientes

EPOC agudizador

Bronquiectasias ?

25% reducción EA-EPOC

45% reducción  
si esputo mucopurulento

No indicado  
si *P. aeruginosa*

Sethi, et al. *Respir Res.* 2010; 11:10

Moxifloxacino 400mg/día durante 5 días cada 2 meses

Sethi et al. Respiratory Research 2010, 11:10  
Pulsed moxifloxacin for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial

Sethi, et al. Respir Res. 2010

Moxifloxacino 400 mg/día 5 días cada 2 meses

1157 pacientes

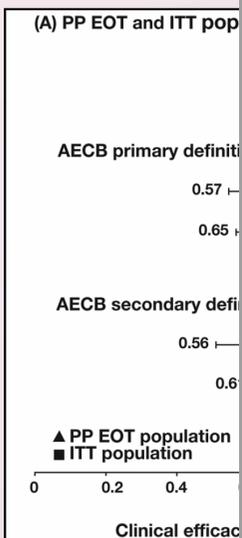
EPOC agudizador

Bronquiectasias ?

25% reducción EA-EPOC

45% reducción si esputo mucopurulento

CLINICAL EFFICACY



CLINICAL EFFICACY

(p = 0.005)

(p = 0.173)

1.6 1.8 2

efficacy worse

Sethi, et al. Re

Figure 5 Median MIC for moxifloxacin for *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa*. Data are shown for the entire 72 weeks of the study: 48 weeks of intermittent therapy and 24 weeks of follow-up. S, screening visit; R, randomization visit; EOT, end-of-treatment visit; MIC, minimum inhibitory concentration; numbers in the table are of patients with an isolate at a given time point.

# XXXIV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)

# XXIX Congreso de la Sociedad Andaluza de Medicina Interna (SADEMI)

21-23 Noviembre 2013 Palacio de Ferias y Congresos de Málaga. Málaga

<p><b>Long-term Erythromycin Therapy Is Associated with Decreased Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations</b></p> <p>Tenekeci A, E. Suterugga<sup>1</sup>, Tom M. A. Wilkinson<sup>2</sup>, John E. Hurst<sup>3</sup>, Wayomi R. Perera<sup>4</sup>, Ray J. Sagarford<sup>5</sup>, and Adriano G. Woodcock<sup>6</sup></p> <p><sup>1</sup>Department of Clinical Medical Sciences, St. Augustine Campus, University of the West Indies, St. Augustine, Trinidad and Tobago and <sup>6</sup>Academic Unit of Respiratory Medicine, University College London, London, United Kingdom</p>	<p>International Journal of COPD</p> <p>Dovepress</p> <p>ORIGINAL RESEARCH</p> <p><b>Long-term azithromycin therapy in patients with severe COPD and repeated exacerbations</b></p>	<p>The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE</p> <p>Richard K. Albert, M.D., John Connett, Ph.D., William C. Bailey, M.D., Richard Casabian, M.D., Ph.D., J. Allen D. Cooper, Jr., M.D., Gerald J. Criner, M.D., Jeffrey L. Curtis, M.D., Muel T. Dransfield, M.D., Michael H. Han, M.D., Stephen C. James, M.D., Barry Kibbe, M.D., Nathaniel Madans, M.D.,</p> <p><b>Azithromycin for Prevention of Exacerbations of COPD</b></p>	<p>Efficacy of moxifloxacin in the treatment of bronchial colonisation in COPD</p> <p>M. Miravittles<sup>1</sup>, A. Marfisi<sup>2</sup>, E. Manóvil<sup>3</sup>, S. Vilà<sup>4</sup>, C. de la Haza<sup>5</sup>, R. Hervás<sup>6</sup>, C. Esqueras<sup>7</sup>, M. García<sup>8</sup>, L. Millares<sup>9</sup>, J. Morera<sup>10</sup> and A. Torres<sup>11</sup></p>	<p>Pulsed moxifloxacin for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial</p>
---	---	---	---	--

Seemungal, et al. AJRCCM. 2008	Pomares, et al. Int J COPD. 2011	Albert, et al. NEJM. 2011	Miravittles, et al. EJR. 2011	Sethi, et al. Respir Res. 2010
Eritromicina 250 mg/12 horas	Azitromicina 500 mg/día Lunes-miércoles-viernes	Azitromicina 250 mg/día	Moxifloxacin 400mg/día 5 días	Moxifloxacin 400 mg/día 5 días cada 2 meses
109 pacientes	20 pacientes	1142 pacientes	40 pacientes	1157 pacientes
EPOC moderada-severa	EPOC severa EA's frecuentes/ <i>P. aeruginosa</i>	EPOC OCD/corticoides/EA severa	EPOC FEV1<60% PBD neg. Colonización PPM	EPOC agudizador
No bronquiectasias	No bronquiectasias	Bronquiectasias ?	Bronquiectasias ?	Bronquiectasias ?
35% reducción EA-EPOC	59% reducción EA-EPOC	17% reducción EA-EPOC	25% reducción EA-EPOC	25% reducción EA-EPOC
Disminución de la duración de la EA	70% reducción si PPM's ( <i>H. influenzae</i> , <i>S pneumoniae</i> )	Mejoría de la calidad de vida	A las 2 semanas Erradicación 75% vs 30%	45% reducción si esputo mucopurulento
No cambios en los marcadores de inflamación	43% reducción si colonización <i>P. aeruginosa</i>	NNT 2.86	A las 8 semanas Erradicación 95% vs 75%	
Tiempo a la primera EA de 89 a 271 días	61% reducción de la hospitalización	Tiempo a la primera EA de 174 a 266 días	Tiempo a la primera EA de 60 a 74 días	
	43% reducción de la estancia hospitalaria	Alt's auditivas (25% vs 20%) Resistencias (81% vs 41%)	Adquisición PPM 60% vs 70%	
		Control QT / audiometria / resistencias	No indicado si <i>P. aeruginosa</i>	No indicado si <i>P. aeruginosa</i>

## 5. Recomendaciones de las guías.



Utilización de antibióticos en la **EPOC** estable

Normativa SEPAR:  
*diagnóstico y tratamiento de las **bronquiectasias***

Las bronquiectasias son el resultado final de enfermedades diferentes. Cursan con infección e inflamación bronquiales crónicas asociadas a progresión. El diagnóstico de infección bronquial crónica se realiza con la clínica y el cultivo microbiológico de las secreciones respiratorias. Valorar el color y volumen del esputo; número y gravedad de las agudizaciones; síntomas respiratorios; hemoptisis y afectación sistémica. Los microorganismos más recuentes son *H. influenzae* y *P. aeruginosa*. El tratamiento tiene como objetivo mejorar la clínica y detener la progresión. Se basa en función de la etiología, de la infección aguda y crónica, del drenaje de secreciones y en el tratamiento de las complicaciones.



Las bronquiectasias son el resultado final de enfermedades diferentes. Cursan con infección e inflamación bronquiales crónicas asociadas a progresión. El diagnóstico de infección bronquial crónica se realiza con la clínica y el cultivo microbiológico de las secreciones respiratorias. Valorar el color y volumen del esputo; número y gravedad de las agudizaciones; síntomas respiratorios; hemoptisis y afectación sistémica. Los microorganismos más recurrentes son *H. influenzae* y *P. aeruginosa*. El tratamiento tiene como objetivo mejorar la clínica y detener la progresión. Se basa en función de la etiología, de la infección aguda y crónica, del drenaje de secreciones y en el tratamiento de las complicaciones.



Las bronquiectasias son el resultado final de enfermedades diferentes. Cursan con infección e inflamación bronquiales crónicas asociadas a progresión. El diagnóstico de infección bronquial crónica se realiza con la clínica y el cultivo microbiológico de las secreciones respiratorias. Valorar el color y volumen del esputo; número y gravedad de las agudizaciones; síntomas respiratorios; hemoptisis y afectación sistémica. Los microorganismos más recurrentes son *H. influenzae* y *P. aeruginosa*. El tratamiento tiene como objetivo mejorar la clínica y detener la progresión. Se basa en función de la etiología, de la infección aguda y crónica, del drenaje de secreciones y en el tratamiento de las complicaciones.



Las bronquiectasias son el resultado final de enfermedades diferentes. Cursan con infección e inflamación bronquiales crónicas asociadas a progresión. El diagnóstico de infección bronquial crónica se realiza con la clínica y el cultivo microbiológico de las secreciones respiratorias. Valorar el color y volumen del esputo; número y gravedad de las agudizaciones; **síntomas respiratorios**; hemoptisis y afectación sistémica. Los microorganismos más recuentes son *H. influenzae* y *P. aeruginosa*. El tratamiento tiene como objetivo mejorar la clínica y detener la progresión. Se basa en función de la etiología, de la infección aguda y crónica, del drenaje de secreciones y en el tratamiento de las complicaciones.



Las bronquiectasias son el resultado final de enfermedades diferentes. Cursan con infección e inflamación bronquiales crónicas asociadas a progresión. El diagnóstico de infección bronquial crónica se realiza con la clínica y el cultivo microbiológico de las secreciones respiratorias. Valorar el color y volumen del esputo; número y gravedad de las agudizaciones; síntomas respiratorios; hemoptisis y afectación sistémica. Los microorganismos más recurrentes son *H. influenzae* y *P. aeruginosa*. El tratamiento tiene como objetivo mejorar la clínica y detener la progresión. Se basa en función de la etiología, de la infección aguda y crónica, del drenaje de secreciones y en el tratamiento de las complicaciones.

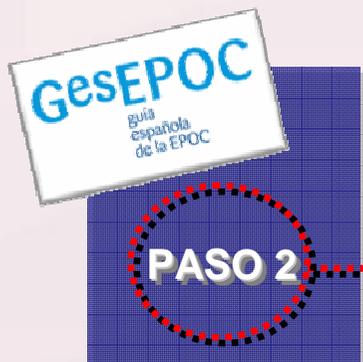


Las bronquiectasias son el resultado final de enfermedades diferentes. Cursan con infección e inflamación bronquiales crónicas asociadas a progresión. El diagnóstico de infección bronquial crónica se realiza con la clínica y el cultivo microbiológico de las secreciones respiratorias. Valorar el color y volumen del esputo; número y gravedad de las agudizaciones; síntomas respiratorios; hemoptisis y **afectación sistémica**. Los microorganismos más recurrentes son *H. influenzae* y *P. aeruginosa*. El tratamiento tiene como objetivo mejorar la clínica y detener la progresión. Se basa en función de la etiología, de la infección aguda y crónica, del drenaje de secreciones y en el tratamiento de las complicaciones.



Las bronquiectasias son el resultado final de enfermedades diferentes. Cursan con infección e inflamación bronquiales crónicas asociadas a progresión. El diagnóstico de infección bronquial crónica se realiza con la clínica y el cultivo microbiológico de las secreciones respiratorias. Valorar el color y volumen del esputo; número y gravedad de las agudizaciones; síntomas respiratorios; hemoptisis y afectación sistémica. Los microorganismos más recuentes son *H. influenzae* y *P. aeruginosa*. El tratamiento tiene como objetivo mejorar la clínica y detener la progresión. Se basa en función de la etiología, de la infección aguda y crónica, del drenaje de secreciones y en el tratamiento de las complicaciones.

Amoxi-clavulámico 875/125 mg cada 8 horas	(EA: 10-21 días)
Ciprofloxacino 750 mg cada 12 horas	(EA: 10-21 días)
Azitromicina 500mg, 3 días por setmana	(EA: 3-5 días)
Cotrimoxazol 160/800 mg cada 12 horas	
Levofloxacino 750mg cada día	(EA: 10-21 días)

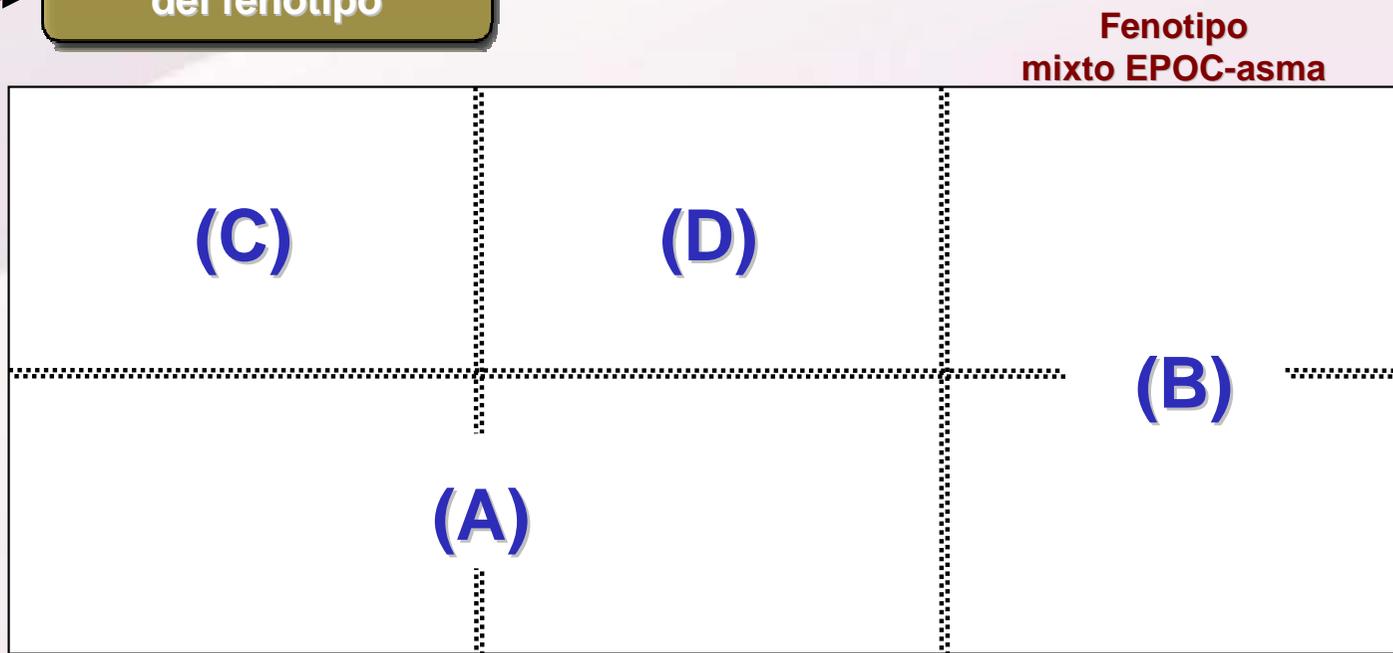


# EL PROCESO DIAGNÓSTICO

Caracterización  
del fenotipo

Fenotipo agudizador  
( $\geq 2$  agudizaciones/año)<sup>1</sup>

< 2 agudizaciones / año  
(No agudizador)

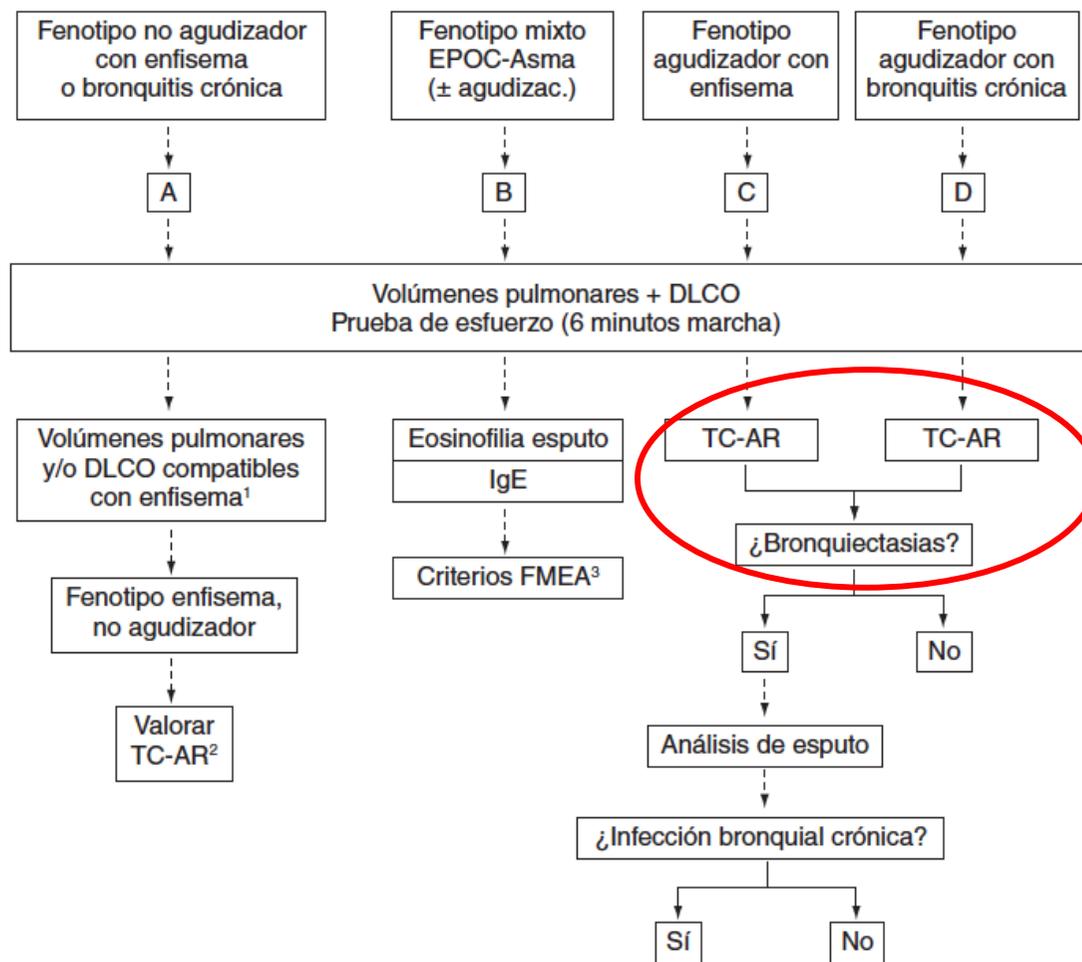


XXXIV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)

XXIX Congreso de la Sociedad Andaluza de Medicina Interna (SADEMI)

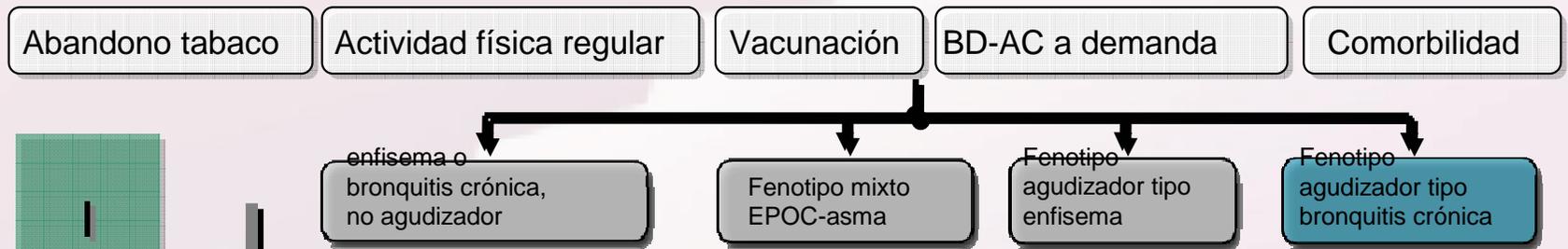
21-23 Noviembre 2013 Palacio de Ferias y Congresos de Málaga. Málaga

**GeSEPOC**  
guía española de la EPOC  
Paso 2  
2.º nivel



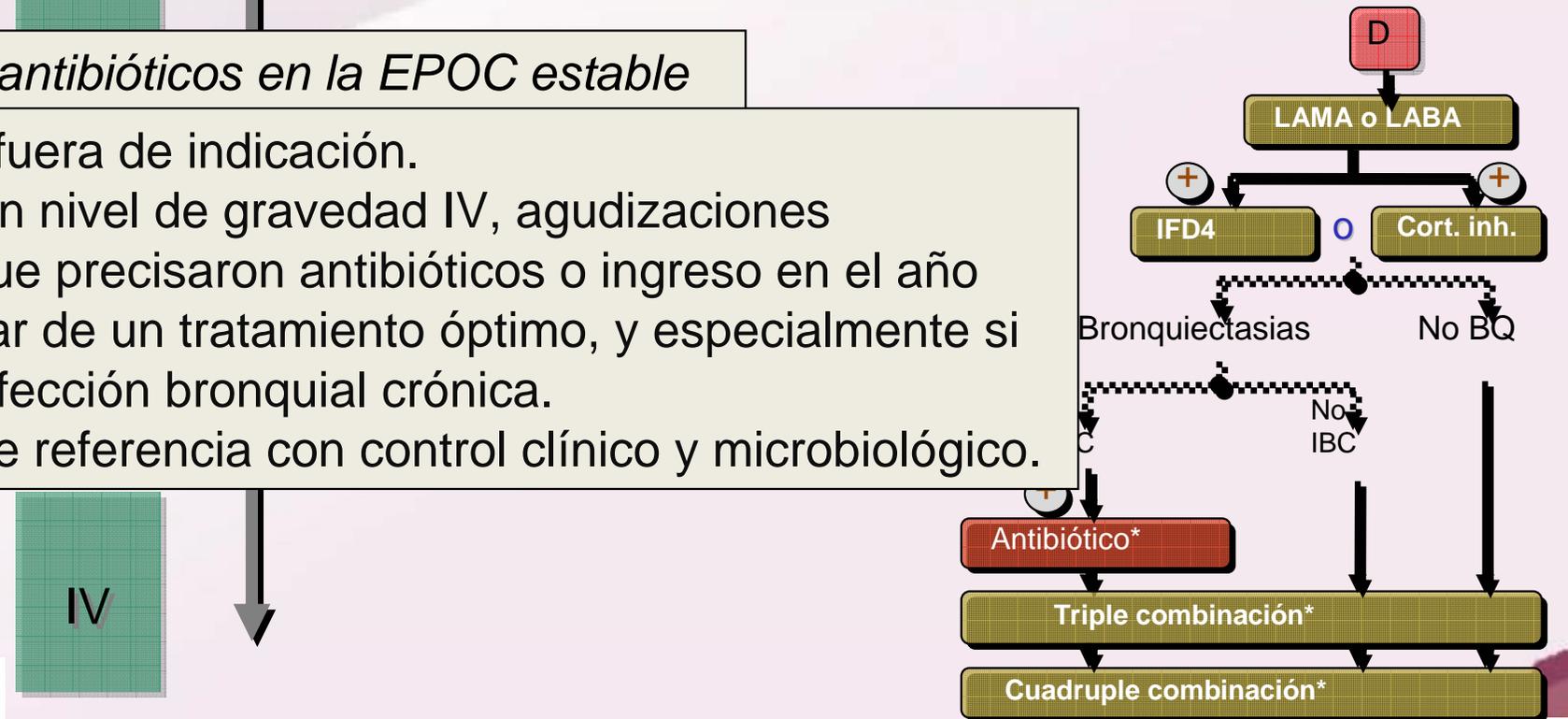
Arch Bronconeumol. 2012; 48 (Supl 1): 2-58

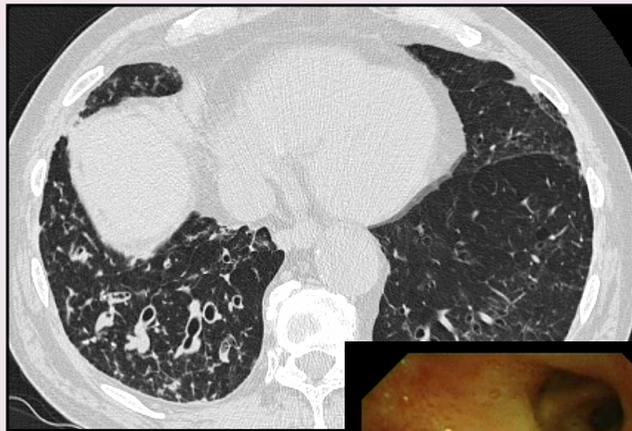
Antibióterapia crónica. Dr. Ramon Boixeda i Viu



Utilización de antibióticos en la EPOC estable

- Tratamiento fuera de indicación.
- Pacientes con nivel de gravedad IV, agudizaciones frecuentes que precisaron antibióticos o ingreso en el año previo a pesar de un tratamiento óptimo, y especialmente si se detecta infección bronquial crónica.
- En centros de referencia con control clínico y microbiológico.





EPOC moderado tipo bronquitis crónica  
Múltiples agudizaciones. Ingresos por agudización:

- Agudización por *H. influenzae* (agosto 2008).
- Agudización por *P. aeruginosa* (diciembre 2009).
- En el último año, agosto (*H. Influenzae* resistente a trimeto/Sulf. ), octubre y diciembre 2012.
- PFR: FVC 2.81 (67%), FEV1 1.52 (51%), FEV1/FVC 54.
- Valorado por rehabilitación por disnea al esfuerzo (WT6M: 398 m, SO2 90%, Borg 7, FC 126 lat/min).

**Paciente EPOC tipo bronquitis crónica  
agudizador con bronquiectasias con infección  
bronquial crónica**

**XXXIV** Congreso Nacional de la  
Sociedad Española de Medicina Interna  
(SEMI)

**21-23** Noviembre 2013    Palacio de Ferias y Congresos de Málaga. **Málaga**

**XXIX** Congreso de la Sociedad Andaluza  
de Medicina Interna (SADEMI)



Ramon Boixeda i Viu  
Servei de Medicina Interna  
Hospital de Mataró – CSDM  
Mataró (Barcelona).

[rboixeda@c sdm .cat](mailto:rboixeda@c sdm .cat)