

Consenso

Tercer documento de consenso sobre el uso de antimicrobianos en la agudización de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Sociedad Española de Quimioterapia (SEQ),
Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR),
Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (SEMES),
Sociedad Española de Medicina General (SEMG),
Sociedad Española de Medicina Rural y Generalista (SEMERGEN)
y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI)

JUSTIFICACIÓN

En el año 2002, miembros de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), la Sociedad Española de Quimioterapia (SEQ), la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (SEMES), la Sociedad Española de Medicina General (SEMG) y la Sociedad Española de Medicina Rural y Generalista (SEMERGEN) elaboraron el segundo documento de consenso sobre el uso de antimicrobianos en la exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Cinco años después, expertos de las mismas sociedades, conscientes de la amplia difusión e interés práctico que en su momento tuvo el citado

documento, se han reunido de nuevo con objeto de actualizarlo a la luz de la bibliografía médica más relevante publicada durante este tiempo. El tercer documento que ahora presentamos incorpora nuevos conocimientos sobre la valoración que ha de darse a la la purulencia del esputo en la indicación de tratamiento antibiótico, la evolución de la tasa de resistencia de los principales patógenos frente a los antimicrobianos recomendados en su momento y la experiencia obtenida en el transcurso de estos años con el empleo de las fluoroquinolonas, la nueva formulación de amoxicilina-ácido clavulánico de liberación retardada, que posibilita la administración oral de dosis elevadas de amoxicilina, y las cefalosporinas orales de tercera generación como

el cefditoreno, que presentan una gran actividad intrínseca frente a las cepas de neumococo resistentes a la penicilina.

DEFINICIONES

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se caracteriza por la presencia de una obstrucción crónica al flujo aéreo poco reversible. El tabaquismo es la causa más frecuente, aunque sólo una parte de los fumadores evoluciona hasta presentar las alteraciones anatomopatológicas y funcionales propias de la EPOC (1).

La bronquitis crónica se define por la presencia de tos y expectoración durante más de tres meses al año a lo largo de dos o más años consecutivos. Se considera que un paciente está afecto de bronquitis crónica simple si su función respiratoria es normal, y de bronquitis crónica asociada a EPOC cuando presenta el trastorno ventilatorio obstructivo característico de la enfermedad. En el enfisema pulmonar, que coexiste frecuentemente con la EPOC, existe un agrandamiento permanente de los espacios aéreos distales a los bronquiolos terminales, con destrucción de la pared alveolar y sin fibrosis manifiesta (2).

El término EPOC no debe emplearse para definir los procesos que cursan con un trastorno ventilatorio obstructivo y que tienen una causa específica, como es el caso de la obstrucción de la vía aérea superior, la fibrosis quística, las bronquiectasias o la bronquiolitis obliterante.

La agudización en un paciente sin enfermedad bronquial crónica que cursa con la aparición de expectoración o esputo purulento se identifica como bronquitis aguda. En el paciente con bronquitis crónica, la agudización del proceso implica la aparición de un cambio en la situación respiratoria basal, habitualmente con aumento de la disnea, expectoración, esputo purulento o cualquier combinación de estos síntomas. En ausencia de datos previos sobre la función pulmonar, se acepta un diagnóstico de agudización de bronquitis crónica simple cuando el paciente no refiere disnea en situación de estabilidad clínica, y se sospechará la agudización de la EPOC cuando refiera disnea previa. En todos los casos este diagnóstico deberá confirmarse transcurrido un mínimo de ocho semanas, cuando el paciente haya estabilizado su estado clínico y pueda determinarse su función pulmonar. El hallazgo de un trastorno ventilatorio obstructivo confirmará el diagnóstico de EPOC (1).

La neumonía, aunque a menudo se presente con criterios de agudización respiratoria, se considera un diagnóstico específico que se establece por medio de la exploración física y el estudio radiológico del tórax. El tratamiento antimicrobiano de la neumonía tiene características especiales, que han sido revisadas en guías clínicas (3, 4).

EPIDEMIOLOGÍA

La bronquitis crónica y la EPOC son enfermedades directamente ligadas a la prevalencia del tabaquismo (5). El estudio epidemiológico de la EPOC en España (IBERPOC) demostró que en la población con edad comprendida entre 40 y 70 años la prevalencia de EPOC era del 9% (6). La tendencia para el futuro no permite ser optimistas; una encuesta internacional reciente observó que hasta el 11,8% de los individuos de 20 a 44 años de edad tenían bronquitis crónica y el 3,6% EPOC (7), lo que es muy destacable si consideramos la edad joven de los participantes.

La mortalidad por EPOC, de acuerdo con el BES del Ministerio de Sanidad y Consumo de 20 de enero de 1997, era en esa fecha del 5,9% en los hombres y del 2,6% en las mujeres. Esta mortalidad está aumentando en todo el mundo y se trata de la única enfermedad potencialmente prevenible cuya mortalidad sigue creciendo en los países desarrollados (8).

La agudización de la EPOC es una causa frecuente de consulta en atención primaria y en los servicios hospitalarios, y representa el 2% de las urgencias asistidas (9), con amplias variaciones estacionales. La agudización de causa infecciosa constituye el 1,5% de las urgencias atendidas en el hospital y el 13,7% de las infecciones. Hasta el 40% de los enfermos que acuden a urgencias por esta causa precisan ingreso hospitalario (10, 11). Un 4% de la población general europea consulta a su médico al menos una vez al año por una agudización respiratoria, y un 20% de estas consultas corresponde a pacientes con EPOC (12). En España, en más del 90% de los casos de agudización respiratoria se prescribe un tratamiento antibiótico empírico (13), aunque la microbiología del esputo se estudia sólo en el 5% de los pacientes (14). Las penicilinas, las cefalosporinas y los macrólidos son los antibióticos más utilizados para el tratamiento de la agudización de la bronquitis crónica y de la EPOC en España, seguidos por las quinolonas (13, 15, 16). Cabe destacar que la utilización de antibióticos en España para las infecciones respiratorias es muy distinta a la que se observa en los países del norte de Europa, y estas diferencias no pueden explicarse únicamente por la distinta prevalencia de resistencias en ambas áreas geográficas (16).

La infección es causa del 75% de las agudizaciones de la EPOC (17). Las bacterias producen la mitad de las agudizaciones de causa infecciosa, principalmente *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* y *Chlamydia pneumoniae* (18). Sin embargo, en el paciente con EPOC grave con una agudización que requiere ventilación asistida, la infección puede estar causada por *Pseudomonas aeruginosa* (19). El resto de las agudizaciones infecciosas están causadas por virus, en ocasiones

asociados a bacterias, o excepcionalmente por otros microorganismos (12, 17, 18, 20, 21). En las agudizaciones no infecciosas la causa suele estar mal definida, pero la exposición a contaminación atmosférica, polvo, vapores o humos, y el abandono de la medicación de base de la EPOC, muy probablemente se relacionen con algunas de estas agudizaciones (22, 23).

GRAVEDAD, TRATAMIENTO Y CRITERIOS DE HOSPITALIZACIÓN EN LA AGUDIZACIÓN DE LA EPOC

La gravedad de la agudización de la EPOC viene dada por el grado de alteración funcional del paciente en fase estable, por lo que las mediciones espirométricas constituyen la herramienta principal para su determinación. El valor del FEV₁, expresado como porcentaje respecto al valor de referencia, es el mejor indicador de la gravedad del paciente. La medición del FEV₁ tiene las ventajas de su fácil realización, tener una alta reproducibilidad y estar bien correlacionada con el pronóstico de la enfermedad (24). Según su valor, se ha propuesto (25) la siguiente clasificación de la gravedad de la enfermedad:

- EPOC leve: FEV₁ superior al 80% del valor de referencia.
- EPOC moderada: FEV₁ entre el 50% y el 80% del valor de referencia.
- EPOC grave: FEV₁ entre el 30% y el 50% del valor de referencia.
- EPOC muy grave: FEV₁ inferior al 30% del valor de referencia.

Estos valores corresponden a la medición del FEV₁ tras la prueba broncodilatadora y siempre en presencia de obstrucción bronquial definida por un cociente FEV₁/FVC <70%. En los pacientes con EPOC leve o moderada en situación estable puede haber pocos síntomas, aunque la disnea con esfuerzos moderados puede alertar acerca de la existencia de una EPOC. La exploración funcional, sobre todo en los fumadores, contribuye a la identificación de la EPOC en un estadio inicial (26).

Los pacientes con EPOC grave o muy grave suelen presentar síntomas aun cuando estén clínicamente estables: tos y producción de esputo a diario, disnea con el ejercicio moderado y empeoramiento evidente de los síntomas durante las agudizaciones.

La disnea invalidante y las complicaciones asociadas, como el *cor pulmonale*, son frecuentes en los pacientes con EPOC muy grave.

Tratamiento extrahospitalario

Como primera opción, el paciente con agudización de EPOC leve a moderada, e incluso en muchos casos de EPOC grave, será tratado ambulatoriamente. El tratamiento hospitalario será necesario en situaciones de duda diagnóstica o cuando la evolución no sea favorable (27). En todos los episodios de agudización deberá realizarse un seguimiento, a las 48-72 horas de la primera consulta, para modificar el tratamiento si la evolución no es adecuada (cambio en el tratamiento o remisión del paciente al hospital).

El tratamiento ambulatorio deberá optimizarse con el empleo de broncodilatadores de acción rápida a dosis elevadas. No siempre es necesario utilizar corticosteroides orales para tratar la agudización de la EPOC leve a moderada, aunque si el paciente recibía corticosteroides inhalados en su tratamiento de mantenimiento se continuará con ellos durante la agudización. Sin embargo, cuando en la visita de seguimiento no se haya detectado una evolución favorable será aconsejable asociar glucocorticoides orales al tratamiento. La pauta recomendada es de 0,5 mg/kg/día en dosis única matutina durante siete a diez días. Prolongar el tratamiento más de 14 días no mejora la evolución y se asocia con una mayor incidencia de efectos adversos (28).

Tratamiento hospitalario

Es aconsejable que los episodios de agudización en los pacientes con EPOC muy grave sean evaluados en el hospital (Tabla 1). Si no se conoce cuál era la capacidad funcional respiratoria del paciente en fase estable se utilizará el grado de disnea como aproximación a su gravedad; con una disnea de grado 3 o superior (Tabla 2), el paciente debe considerarse inicialmente como EPOC grave o muy grave (29).

Tabla 1. Criterios de evaluación hospitalaria en la agudización de la EPOC.

- 1) EPOC muy grave
- 2) Cualquier gravedad de la EPOC con:
 - Comorbilidad asociada grave
 - Taquipnea (más de 30 respiraciones por minuto)
 - Uso de músculos accesorios
 - *Cor pulmonale* descompensado
 - Cianosis
 - Signos clínicos de encefalopatía hipercápnica
 - Imposibilidad de controlar la enfermedad en el domicilio
 - Necesidad de descartar otras enfermedades
 - Mala evolución en una visita de seguimiento de la agudización

Tabla 2. Escala de disnea (29).

0: Ausencia de sensación disneica excepto al realizar ejercicio intenso
1: Disnea al andar deprisa o subir una cuesta poco pronunciada
2: Incapacidad de mantener el paso de otras personas de la misma edad, caminando en llano, debido a la dificultad respiratoria, o tener que parar a descansar al andar en llano al propio paso
3: Tener que parar a descansar al andar unos 100 metros o a los pocos minutos de andar en llano
4: La disnea impide al paciente salir de casa o aparece con actividades como vestirse

En la agudización de la EPOC muy grave es preciso administrar dosis elevadas de broncodilatadores, por lo que puede ser necesario recurrir a soluciones adecuadas para ser administradas con un nebulizador. Asimismo, será aconsejable administrar glucocorticoides sistémicos desde el inicio. Este tratamiento se mantendrá durante tres o cuatro días, y posteriormente se reducirá de forma progresiva. En las agudizaciones que no respondan al tratamiento broncodilatador inicial puede ser de interés la administración adicional de aminofilina intravenosa, aunque su eficacia es controvertida (30). Cuando exista insuficiencia respiratoria se mantendrá una adecuada oxigenación tisular por medio de oxigenoterapia, utilizando la mínima FiO_2 necesaria para conseguir un valor de PaO_2 por encima de 60 mmHg (o $SaO_2 >90\%$), sin que se produzca una disminución importante ($<7,3$) del pH arterial.

Crterios de hospitalización

Serán ingresados en el hospital aquellos pacientes con agudización de su EPOC que no presenten mejoría en las primeras 12 horas, con persistencia del deterioro gasométrico y clínica de disnea intensa. La mortalidad durante un ingreso por agudización de EPOC en pacientes hipercápnicos es del 10% (31), por lo que en esta situación deben utilizarse todas las opciones terapéuticas con que pueda conseguirse una mejoría clínica. Es fundamental dejar al enfermo en observación en el servicio de urgencias para valorar la evolución en las primeras 24-48 horas antes de decidir el alta o el ingreso definitivo. La mejor forma de optimizar la atención en urgencias probablemente sea seleccionando los pacientes con agudización que realmente necesitan ser hospitalizados, y para ello son muy útiles las unidades de observación. Existe una proporción importante de casos en que la decisión de ingreso o alta no está inicialmente clara. Se ha comprobado que la mitad de los enfermos con agudiza-

ción de EPOC que quedaron en observación en urgencias pudieron ser dados de alta sin necesidad de ingreso (32).

El alta hospitalaria se considerará cuando se haya producido una mejoría clínica que permita alcanzar una situación próxima a la basal del paciente. Aunque esto no se consiga, puede plantearse el alta siempre que haya estabilidad clínica y gasométrica, y que el paciente sea capaz de controlar la enfermedad en el domicilio, incluso en caso de que persistan la hipoxemia o la hipercapnia.

El tratamiento con corticosteroides sistémicos se reducirá progresivamente hasta suprimirlo tras el alta. Siempre será recomendable una visita médica a las dos semanas siguientes al alta, ya que en este periodo una cuarta parte de los pacientes puede presentar un empeoramiento (33, 34). La presencia de hipercapnia en el momento del alta hospitalaria obliga a un seguimiento estricto del paciente, ya que ésta es una situación con elevado riesgo de mortalidad en los meses siguientes (31, 35).

RECOMENDACIONES PARA EL DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO DE LAS AGUDIZACIONES DE LA EPOC

El papel etiológico de la infección bacteriana ha sido un tema de debate en los últimos años, pero los estudios broncoscópicos han demostrado que hasta el 50% de los pacientes pueden tener bacterias en concentraciones elevadas en las vías respiratorias bajas durante las agudizaciones (19, 36, 37). El problema para definir la etiología de una agudización en un paciente con EPOC es que muchos de ellos tienen también bacterias en sus secreciones respiratorias incluso en fase estable (36-38), y son los mismos microorganismos que pueden estar presentes en el momento de la agudización. Durante ésta, el número de bacterias aumenta, lo que sugiere que las delicadas relaciones entre el huésped y el patógeno se han modificado, bien como resultado de un cambio en las bacterias en sí mismas o bien por un cambio en las defensas del huésped (39).

Los microorganismos implicados en las agudizaciones de la EPOC varían en función de la gravedad de la obstrucción (40, 41) y del tratamiento antibiótico que el paciente haya recibido con anterioridad (42). En la obstrucción de grado leve o moderado ($FEV_1 >50\%$) predominan *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *M. catarrhalis*; en caso de obstrucción grave ($FEV_1 = 30\%$ a 50%) o muy grave ($FEV_1 <30\%$) suelen participar los mismos microorganismos, principalmente *H. influenzae*, junto con enterobacterias comunes (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*) (40, 41). Si el paciente ha recibido tratamiento antibiótico en los últimos tres meses, o en cuatro o más ocasiones en el curso

del último año, aumenta la probabilidad de que la flora del moco bronquial contenga además *P. aeruginosa* (42), y ocasionalmente enterobacterias con factores de resistencia añadidos (producción de betalactamasas de espectro extendido). Generalmente, los pacientes que presentan agudizaciones que requieren tratamiento antibiótico en cuatro o más ocasiones en el periodo de un año, suelen tener grados importantes de limitación del flujo aéreo ($FEV_1 < 50\%$).

Los estudios broncoscópicos confirman estos hallazgos, y en los pacientes con agudización leve que no requieren ingreso hospitalario han mostrado que cerca de la mitad de la población con EPOC tiene bacterias en concentraciones elevadas, y que *H. influenzae* (no tipificable y no capsulado), *S. pneumoniae* y *M. catarrhalis* son los microorganismos predominantes (36). Sin embargo, en los pacientes que requieren ventilación artificial la frecuencia de estas bacterias es menor, y otros microorganismos, como *Haemophilus parainfluenzae* y *P. aeruginosa*, son los que predominan (19, 43).

Los microorganismos que normalmente se identifican en las agudizaciones a menudo son resistentes a los antibióticos de uso habitual. Hasta el 40% de las cepas de *H. influenzae* y más del 90% de las de *M. catarrhalis* son productoras de betalactamasas, lo que implica que antibióticos como la ampicilina y la amoxicilina pueden resultar ineficaces (44). El neumococo con frecuencia también es resistente a la penicilina y los macrólidos. En España, en concreto, las cepas de *S. pneumoniae* resistentes o con resistencia intermedia a la penicilina están alrededor del 40%, con tendencia a bajar, mientras que el porcentaje de resistencia a los macrólidos es cercano al 30% (45). Recientemente se ha demostrado que, en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad, una CMI de penicilina para el neumococo ≥ 4 mg/l o para cefotaxima ≥ 2 pueden tener implicaciones para el pronóstico de los pacientes (46).

Finalmente, es necesario destacar que un porcentaje no desdeñable (10% a 20%) de las agudizaciones moderadas a graves no responden al tratamiento empírico inicial y requieren un cambio de antibiótico (47-49). En estos casos, la infección puede estar causada por *Staphylococcus aureus*, *P. aeruginosa* o algún microorganismo atípico no cubierto por la pauta inicial, por lo que una valoración microbiológica ayudaría al ajuste del tratamiento antibiótico de segunda opción. Por la complejidad bacteriológica de algunas agudizaciones de EPOC, que pueden estar producidas por microorganismos de difícil tratamiento, así como por la posibilidad de que los patógenos causales sean resistentes a los antibióticos habituales, es aconsejable obtener un diagnóstico etiológico en ciertos grupos de pacientes que presentan una agudización de su EPOC:

- 1) Los pacientes que no requieren ingreso hospitalario no suelen tener los factores de riesgo antes mencionados y, por lo tanto, la recomendación será tratarlos de forma empírica, sin necesidad de establecer el diagnóstico microbiológico.
- 2) En los pacientes que requieren hospitalización es imposible pretender para todos un diagnóstico microbiológico correcto. En esta población lo más lógico es seleccionar aquellos que pueden tener riesgo de microorganismos poco habituales (*P. aeruginosa*) o resistentes a los antibióticos. Así, en los casos con tratamiento antibiótico en los cuatro meses previos, tratamiento prolongado con corticosteroides, más de cuatro agudizaciones en el año previo u obstrucción muy grave al flujo aéreo ($FEV_1 < 30\%$), es aconsejable obtener una muestra de secreciones respiratorias para su estudio microbiológico.
- 3) En aquellos pacientes con EPOC que deben ser ingresados en una UCI, con ventilación mecánica o no, siempre es aconsejable intentar obtener un diagnóstico microbiológico. La razón es doble: primero, porque en estos casos suelen coincidir los factores de riesgo antes mencionados, y en segundo lugar porque la gravedad de la agudización aconseja que el tratamiento antibiótico sea lo más ajustado posible en relación a la etiología microbiana.
- 4) En aquellos otros pacientes que presenten una agudización con mala respuesta al tratamiento empírico, lo cual se evidencia por la persistencia de signos y síntomas capitales de la agudización a las 72 horas de iniciado el tratamiento, es aconsejable intentar efectuar un diagnóstico microbiológico.

Tipos de muestra

Sangre

La mayoría de los pacientes con agudización de su EPOC no suelen tener bacteriemia, por lo que no es útil obtener muestras de sangre para cultivo. Debe reservarse para los enfermos febriles y los ingresados en UCI con una agudización grave.

Suero para diagnóstico indirecto

No está justificada la obtención de suero. Sólo en caso de estudios epidemiológicos deben realizarse técnicas serológicas.

Muestras de vías respiratorias

Debe tenerse en cuenta que muchos de los pacientes con agudización de una EPOC han recibido alguna o varias dosis de tratamiento antibiótico previamente a la obtención

de las muestras, y ello puede afectar de forma significativa a la sensibilidad del método. Hecha esta advertencia, las posibles muestras de vías respiratorias a obtener son:

- Esputo: obtener una muestra de esputo para tinción de Gram y cultivo es la técnica más simple de las existentes. Se considerará una muestra válida aquella que presente un predominio de polimorfocitos sobre células epiteliales escamosas, según la escala de Murray y Washington (50). Con la muestra obtenida se procederá a efectuar una tinción de Gram y cultivo en medios habituales. No existen estudios amplios que hayan comparado la rentabilidad de la tinción de Gram y el cultivo del esputo con técnicas de referencia como el catéter protegido. Por lo tanto, las muestras de esputo es muy probable que tengan los sesgos habituales descritos en la neumonía comunitaria. Se recomienda considerar la obtención de una muestra de esputo únicamente en los pacientes hospitalizados con alguno de los factores de riesgo antes mencionados.
- Broncoaspirado: en pacientes intubados y ventilados mecánicamente, la aspiración simple a través del tubo orotraqueal es equivalente a la muestra de esputo en el paciente no ventilado. En este caso sí se han validado estas muestras con técnicas de referencia, como el catéter telescópico, con muy buena concordancia (19). En principio, por su facilidad de obtención y buen rendimiento, el broncoaspirado es de elección en el paciente con una vía aérea artificial.
- Muestras broncoscópicas: la técnica del catéter telescópico es la que mejor refleja la presencia de infección bronquial, desde el punto de vista microbiológico, dado su carácter de exploración de tipo segmentario. En principio, como criterio orientativo, debe considerarse que un microorganismo es causa de infección bronquial cuando el recuento de colonias sea ≥ 100 UFC/ml (19, 40), aunque algunos autores recomiendan utilizar un punto de corte ≥ 1000 UFC/ml (36). Esta técnica, en pacientes con agudización de la EPOC, debe reservarse para aquéllos con vía aérea artificial, aunque no existe ninguna prueba de que proporcione mayor rentabilidad que la broncoaspiración, y también puede estar indicada en algunos pacientes que requieran hospitalización y no respondan a la terapia inicial. El lavado broncoalveolar no es una técnica que deba aplicarse a los pacientes con agudización de EPOC.

INDICACIÓN Y PAUTAS DE TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO EMPÍRICO EN LAS AGUDIZACIONES DE LA EPOC

El tratamiento antibiótico de un episodio de agudización de una EPOC tiene por objeto reducir la densidad de

población bacteriana en la secreción bronquial, al menos por debajo del umbral que determina la aparición de purulencia en el esputo (39). Consecuentemente, ante cualquier agudización, definida por un empeoramiento de la clínica basal (tos, volumen de la expectoración o disnea), la indicación de tratamiento antibiótico está supeditada a la presencia de un esputo francamente purulento (51, 52) o a la aparición de cambios de sus características organolépticas (color, opacidad, viscosidad o adherencia) que tienden a estar asociados a un aumento de la purulencia (51-53).

Actualmente disponemos de cuatro familias de antibióticos cuyo espectro de actividad antimicrobiana incluye los dos principales microorganismos implicados en las agudizaciones de la EPOC: *S. pneumoniae* y *H. influenzae*. Se trata de las penicilinas, las cefalosporinas, las fluoroquinolonas y los macrólidos/cetólidos.

Entre las penicilinas, la asociación amoxicilina-ácido clavulánico, administrada por vía oral en dosis de 875/125 mg/8 horas, y su formulación de liberación retardada de 2000/125 mg/12 horas, generan una concentración sérica que permanece por encima del valor de la CMI₉₀ de las cepas de *S. pneumoniae* y *H. influenzae* aisladas en los últimos años en España durante más del 50% del intervalo entre dosis (54). Sin embargo, la concentración en la secreción bronquial puede ser insuficiente para una eficacia óptima frente a cepas con valores de CMI₉₀ ≥ 2 mg/l. Afortunadamente, la prevalencia actual de estas cepas es baja y sólo limita el empleo de amoxicilina-ácido clavulánico por vía oral en las agudizaciones de la EPOC grave, en las cuales es necesario considerar, junto a otras opciones terapéuticas, el empleo de la vía parenteral.

Las cefalosporinas orales activas simultáneamente frente a *S. pneumoniae* y *H. influenzae* son la cefuroxima, la cefpodoxima y el cefditoreno. De ellas, el cefditoreno es la más activa *in vitro*, con valores de CIM₉₀ similares a los de algunas cefalosporinas parenterales de tercera generación como cefotaxima y ceftriaxona, dos a cuatro veces menores que los de cefpodoxima y ocho a dieciséis veces inferiores a los de cefuroxima (55, 56). Si bien el cefditoreno es varias veces más activo que amoxicilina-ácido clavulánico, en la práctica los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos de ambos son superponibles si se comparan dosis de 400 mg/12 horas de cefditoreno con dosis de 2000/125 mg/12 horas de la formulación retardada de amoxicilina-clavulánico (57). La biodisponibilidad de la amoxicilina es lineal dentro de un amplio intervalo de dosis, lo que permite aumentar la cantidad administrada por toma y conseguir una concentración sérica superior a la del cefditoreno, con lo que se compensa su menor actividad intrínseca. Tanto la cefixima como el ceftibuteno deben excluirse

de las posibles opciones de tratamiento de la infección respiratoria porque, si bien son muy activos frente a *H. influenzae*, apenas lo son frente a *S. pneumoniae*, incluso frente a las cepas sensibles a la penicilina (54, 57, 58).

Entre las fluoroquinolonas, tanto el levofloxacino como el moxifloxacino son activos frente a cerca del 100% de las cepas de *S. pneumoniae* y *H. influenzae*, y alcanzan una concentración en la secreción bronquial que es varias veces superior al valor de la CMI para estos microorganismos (59, 60). Ello, unido a su efecto bactericida rápido y dependiente de la concentración, los convierte en las opciones terapéuticas orales potencialmente más eficaces para el tratamiento de las agudizaciones de la EPOC grave o muy grave (60, 61). El moxifloxacino es cuatro a ocho veces más activo que el levofloxacino frente a *S. pneumoniae*. Si bien la concentración sérica de levofloxacino es superior a la de moxifloxacino, para obtener un valor del área bajo la curva similar a la de éste el levofloxacino debe administrarse a dosis de 500 mg/12 horas o 750 mg/24 horas (62). El moxifloxacino ha demostrado prolongar el periodo libre de agudización comparado con el tratamiento con antibióticos considerados de referencia (amoxicilina, cefuroxima o claritromicina). El estudio MOSAIC demostró que los pacientes tratados con moxifloxacino tenían un periodo libre de síntomas de 132 días, frente a 118 días en el grupo control ($p=0.03$) (63). Este efecto se atribuye a una mayor erradicación bacteriana, especialmente en comparación con los macrólidos (63, 64).

En último lugar, entre las posibles pautas terapéuticas utilizables por vía oral cabe considerar los macrólidos (eritromicina, azitromicina y claritromicina). En España, en torno al 30% de las cepas de *S. pneumoniae* son resistentes a todos los macrólidos (65), con valores de CMI muy superiores a la concentración que éstos alcanzan en el suero y la secreción bronquial. Por otro lado, la mayoría de las cepas de *H. influenzae* son resistentes a la eritromicina y la claritromicina. En cierta medida, es posible que el beneficio observado *in vivo* con el empleo de un macrólido en las agudizaciones de la EPOC leve o moderada esté en relación con su potencial efecto antiinflamatorio. Los macrólidos deben considerarse como un tratamiento alternativo válido para casos en que, por alergia o cualquier otro motivo, no pueda emplearse un betalactámico o una fluoroquinolona. La telitromicina es un cetólido que, a diferencia de los macrólidos, muestra actividad bactericida frente a cerca del 100% de las cepas de *S. pneumoniae*. Por otro lado, de forma similar a la azitromicina, resulta activa frente a un porcentaje elevado de cepas de *H. influenzae* (66). Sin embargo, las recientes descripciones de casos de hepatotoxicidad, ocasionalmente grave, han llevado a excluirla de las opciones de primera elección (67).

Entre los antibióticos que pueden ser útiles para el tratamiento de las agudizaciones de la EPOC, la elección del más apropiado debe basarse tanto en la valoración del patrón de sensibilidad de los microorganismos más probables como en la gravedad de cada caso. Así, el tratamiento antibiótico empírico inicial de un paciente con EPOC leve o moderada y sin comorbilidad, del que no se espera que sufra más de una o dos agudizaciones al año, puede hacerse con un margen razonable de seguridad empleando antibióticos cuya actividad abarque a la mayoría de los neumococos o *Haemophilus* prevalentes en la comunidad. En cambio, ante la agudización de una EPOC categorizada como grave o muy grave, o en caso de existir factores de riesgo de fracaso, es aconsejable elegir antibióticos que muestren la máxima actividad frente a los microorganismos causales y a su vez tengan una acción rápidamente bactericida.

Estudios clínicos realizados con amoxicilina-ácido clavulánico (2000/125 mg) (68), cefditoreno (69), levofloxacino (70), moxifloxacino (63, 71, 72) y telitromicina (73) indican que cualquiera de estos antibióticos puede emplearse en el tratamiento de las agudizaciones de la EPOC, en regímenes de cinco días de duración.

Los pacientes con agudización de la EPOC se pueden clasificar en tres grupos terapéuticos según los siguientes criterios:

- Gravedad de la EPOC, determinada por el valor del FEV_1 .
- Existencia o no de comorbilidad significativa (diabetes mellitus, cirrosis hepática, insuficiencia renal crónica o cardiopatía).
- Riesgo de participación de *P. aeruginosa* en la agudización (establecido por el antecedente de haber recibido tratamiento antibiótico en los últimos tres meses o en más de cuatro ocasiones en el último año).

Así, en el grupo I se incluyen las agudizaciones de los pacientes que tienen EPOC leve o moderada ($FEV_1 >50\%$) y en el grupo II los que tienen EPOC grave o muy grave ($FEV_1 \leq 50\%$). A su vez, los pacientes del grupo I se subdividen de acuerdo con la existencia o no de factores de riesgo de fracaso, y los del grupo II de acuerdo con la existencia o no de riesgo de infección por *P. aeruginosa*. Los pacientes incluidos en el grupo I y que no tienen factores de riesgo no requieren la práctica de estudios microbiológicos complementarios. El tratamiento antibiótico dirigido frente a *H. influenzae* y *S. pneumoniae* puede hacerse con amoxicilina-ácido clavulánico a dosis de 875/125 mg/8 horas durante siete días; la formulación de liberación retardada de 2000/125 mg administrada cada 12 horas durante cinco días se ha mostrado equivalente a la pauta anterior (68). En

los pacientes en que por alergia a la penicilina (no anafiláctica) o por cualquier otra causa no pueda emplearse amoxicilina, la alternativa es cefditoreno a dosis de 400 mg/12 horas por vía oral durante cinco días, o en segundo lugar un macrólido (azitromicina o claritromicina). En la mayoría de los estudios realizados con cefditoreno en el tratamiento de las agudizaciones de la bronquitis crónica se han empleado dosis de 200 mg/12 horas (69). Sin embargo, la sensibilidad de las cepas de *S. pneumoniae* prevalentes actualmente en España hace aconsejable una dosis de 400 mg/12 horas.

Los pacientes del grupo I con factores de riesgo y los del grupo II sin criterios de infección por *P. aeruginosa* pueden tratarse con moxifloxacino, a dosis de 400 mg/24 horas durante cinco a siete días, o con levofloxacino a dosis de 500 mg/12-24 horas durante siete días, administrados por vía oral. En este grupo de pacientes, amoxicilina-ácido clavulánico a dosis de 2000/125 mg/12 horas se considera una alternativa. Si la gravedad de la agudización o la existencia de factores de riesgo hacen aconsejable el ingreso hospitalario, debe considerarse la opción de tratamiento parenteral con levofloxacino (500 mg/12 horas), amoxicilina-ácido clavulánico (1-2 g/6-8 horas), cefotaxima (1-2 g/8 horas) o ceftriaxona (1 g/12-24 horas). El tratamiento parenteral con una cefalosporina puede ir seguido de tratamiento oral con cefditoreno. Finalmente, los pacientes incluidos en el grupo II que cumplen criterios de riesgo de infección por *P. aeruginosa* pueden recibir tratamiento por vía oral con dosis altas de ciprofloxacino o levofloxacino. Sin

embargo, dado que la tasa actual de resistencia de *P. aeruginosa* a ambas fluoroquinolonas es superior al 30% (74), antes de iniciar el tratamiento es conveniente solicitar el cultivo de una muestra de esputo. Los parámetros farmacodinámicos (valor del área bajo la curva de concentración-tiempo por encima de la CMI) de levofloxacino frente a *P. aeruginosa* son superponibles a los de ciprofloxacino, empleando dosis máximas de ambos antibióticos (75, 76).

En casos graves es necesario iniciar el tratamiento por vía parenteral con un antibiótico betalactámico activo frente a *P. aeruginosa* (cefepima, ceftazidima, piperacilina-tazobactam, imipenem o meropenem), solo o preferiblemente asociado con un aminoglucósido (tobramicina o amikacina) durante los primeros tres a cinco días. Levofloxacino o ciprofloxacino pueden sustituir al aminoglucósido en caso de que existan contraindicaciones para su empleo y la cepa sea sensible. En la Tabla 3 se resumen las pautas de tratamiento empírico recomendadas para cada uno de los grupos descritos. En la Tabla 4 se presentan la dosis, la biodisponibilidad y las principales precauciones de administración de los antibióticos empleados.

PREVENCIÓN DE LAS AGUDIZACIONES INFECCIOSAS DE LA EPOC

Uno de los objetivos principales del tratamiento de la EPOC es prevenir las agudizaciones. Los pacientes viven estos episodios con gran angustia y reclaman la posibilidad

Tabla 3. Clasificación de los pacientes con EPOC y pautas de tratamiento antibiótico empírico recomendadas en las exacerbaciones en función de los microorganismos más probables.

Grupo	Definición	Factores de riesgo	Microorganismos más probables	Antibiótico de elección	Alternativa	Duración del tratamiento
I	FEV ₁ >50% (leve o moderada)	Sin comorbilidad ¹ Con comorbilidad ¹	<i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>M. catarrhalis</i>	Amoxicilina-ácido clavulánico ²	Cefditoreno ³	5-7 días
II	FEV ₁ ≤50% (grave o muy grave)	Sin riesgo ¹ de infección por <i>P. aeruginosa</i> Con riesgo ¹ de infección por <i>P. aeruginosa</i>	<i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i> Enterobacterias	Moxifloxacino Levofloxacino ⁴	Amoxicilina-ácido clavulánico ⁴	5-7 días
			Los mismos más <i>P. aeruginosa</i>	Levofloxacino Ciprofloxacino	Betalactámico activo frente a <i>P. aeruginosa</i> ⁵	10 días

¹Consultar los criterios de comorbilidad y los factores de riesgo en el texto. ²Dosis de 875-125 mg/8 horas o preferiblemente mayores (ver texto). ³Dosis de 400 mg/12 horas (ver texto). Otras alternativas son las fluoroquinolonas y los macrólidos (azitromicina o claritromicina). ⁴Considerar la administración parenteral en pacientes que requieran ingreso hospitalario. ⁵Cefepima, ceftazidima, piperacilina-tazobactam, imipenem o meropenem.

Tabla 4. Dosis, intervalo y precauciones de administración de los antibióticos empleados en el tratamiento de las exacerbaciones de la EPOC.

Antibiótico	Dosis, intervalo y vía de administración
Amoxicilina-clavulánico ¹	875-125 mg/8 h v.o. 2000/125 mg/12 h v.o. 1-2 g/200 mg/6-8 h i.v.
Cefditoreno ²	400 mg/12 h v.o.
Ciprofloxacino ³	750 mg/12 h v.o. 400 mg/8 h i.v.
Levofloxacino ³	500 mg/12-24 h v.o. o i.v.
Moxifloxacino ³	400 mg/24 h v.o.
Azitromicina	500 mg/24 h v.o.
Claritromicina	500 mg/12 h v.o.
Ceftazidima	2 g/8 h i.v.
Cefepima	2 g/8 h i.v.
Piperacilina-tazobactam	4-0,5 g/6 h i.v.
Imipenem	0,5-1 g/6-8 h i.v.
Meropenem	0,5-1 g/6-8 h i.v.

¹La administración con comida retrasa la absorción. La administración con alopurinol puede producir exantema.

²La biodisponibilidad aumenta significativamente si se administra con comida y disminuye si se administra con antiácidos.

³La absorción intestinal disminuye si se administran con preparados que contengan Al, Fe, Mg, Zn o Ca, y con sucralfato.

de evitarlos con un tratamiento farmacológico preventivo (77). Existen diversas estrategias destinadas a la prevención de las agudizaciones (Tabla 5) (78), pero de acuerdo con los objetivos de este documento se repararán sólo aquellas relacionadas con la prevención de las agudizaciones de etiología infecciosa.

Tradicionalmente, la vacunación ha constituido una alternativa útil para la prevención de ciertas enfermedades infecciosas. En el caso de la EPOC, las vacunas frente a *Haemophilus*, antineumocócica y antigripal tienen una potencial aplicación en la prevención de las agudizaciones. *H. influenzae* es la bacteria más frecuente en las agudizaciones de la EPOC, pero el hecho de que los aislamientos hallados no sean tipificables, es decir, carezcan de cápsula (79), limita la utilidad de la vacuna disponible. Las primeras vacunas estaban compuestas por bacterias muertas y se administraban por vía oral. Algunos trabajos han encontrado algún efecto en la reducción de las agudizaciones, aunque problemas en su diseño no permiten obtener conclusiones definitivas (80). La nueva vacuna frente a *Haemophilus* serotipo b formada por polisacáridos conjugados para

Tabla 5. Estrategias destinadas a reducir la frecuencia de las agudizaciones de la EPOC.

- De eficacia demostrada:
 - Dejar de fumar
 - Optimizar el tratamiento de la EPOC en fase estable
 - Tratamiento con corticosteroides inhalados en pacientes con FEV₁ <50%
 - Administrar vacunas antigripal y antineumocócica
 - Tratamiento antibiótico erradicador en las agudizaciones
 - Tratamiento con corticosteroides orales en las agudizaciones
 - Rehabilitación respiratoria
 - Educación sanitaria, plan de autocuidados de la enfermedad
- De eficacia cuestionada:
 - Inmunomoduladores
 - Antioxidantes
 - Mucolíticos

administración intradérmica está indicada para la prevención de la enfermedad invasora por este microorganismo en niños, y no está indicada en la EPOC, ya que la protección de anticuerpos que produce es específica para el serotipo b, que no es habitual en esta enfermedad (81). Dada la diversidad de antígenos, que dificulta la obtención de una vacuna eficaz, las investigaciones se orientan a la búsqueda de antígenos bacterianos alternativos, como la proteína P6 (82) u otras proteínas de alto peso molecular.

S. pneumoniae es, en la mayoría de los estudios, la segunda bacteria en orden de frecuencia en las agudizaciones de la EPOC. La vacuna antineumocócica ha demostrado su eficacia en prevenir la neumonía neumocócica y la enfermedad invasora por neumococo en adultos, incluidos los mayores de 65 años (83). Por este motivo, los *Centers for Disease Control* (CDC) recomiendan la vacunación de los mayores de 65 años y de aquellas personas con mayor riesgo de infección neumocócica, entre las que se encuentran los pacientes con enfermedades respiratorias crónicas (84). Para los mismos grupos de riesgo está indicada la revacunación transcurridos al menos seis a ocho años de la vacuna inicial. En la misma línea se manifiestan la Organización Mundial de la Salud (85) y algunas guías clínicas específicas para pacientes con EPOC, nacionales (1, 61) e internacionales (86). Estudios realizados en España han demostrado que la vacuna antineumocócica es eficaz para prevenir la mortalidad por neumonía en los mayores de 65 años (87); en concreto, en los pacientes con EPOC fue eficaz en reducir la incidencia de neumonía en los menores de 65 años y en aquellos con obstrucción grave al flujo aéreo (88). Todos estos hallazgos justifican la vacunación antineumocócica sistemática de los pacientes con EPOC.

Diversos estudios han demostrado la importancia de las infecciones virales en la EPOC (17, 89, 90). Hay pruebas de que la vacuna antigripal inactivada, administrada por vía intramuscular, es eficaz para reducir la frecuencia de las agudizaciones en los pacientes con EPOC (91), por lo que se recomienda su administración anual.

En el terreno de los inmunomoduladores, desde hace años se dispone de preparados de extractos bacterianos liofilizados para su administración oral con el fin de mejorar los síntomas y prevenir las agudizaciones. En una revisión sistemática se han analizado los resultados de 13 ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo (92), y sus autores reconocen que la mayoría de los trabajos son de baja calidad metodológica y no demuestran de forma concluyente un efecto en la prevención de las agudizaciones. El único efecto significativo que se ha hallado es una reducción en la intensidad de los síntomas y una reducción media de tres días en la duración de las agudizaciones, aunque la pobre calidad de los estudios hace que estos resultados deban interpretarse con cautela.

Más interesante es la utilización de AM3 (inmunoférón), un inmunomodulador que es capaz de restablecer en parte la capacidad citotóxica de las células *natural killer* e incrementar la capacidad fagocítica de los macrófagos y los neutrófilos circulantes, ambas afectadas en la EPOC (93, 94). En un reciente ensayo clínico aleatorizado y doble ciego, los pacientes tratados con AM3 mostraron una leve reducción, no significativa, en el porcentaje de agudizaciones de su EPOC a lo largo de seis meses de seguimiento, acompañada de una mejoría significativa en su calidad de vida (95). Serán necesarios estudios más amplios y prolongados para demostrar su eficacia en la prevención de las agudizaciones de la EPOC.

La infección bronquial es uno de los procesos más importantes en la historia natural de la EPOC. El conocimiento de los mecanismos de interacción del huésped y los microorganismos debe ayudar a diseñar estrategias más eficaces para combatir la colonización y la infección en los pacientes con EPOC, y de esta forma mejorar el pronóstico de esta enfermedad tan frecuente.

AGRADECIMIENTOS

A GlaxoSmithKline por su apoyo para hacer realidad este documento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Peces-Barba, G., Barberá, J.A., Agustí, A. y cols. *Guía clínica de diagnóstico y tratamiento de la EPOC, SEPAR-ALAT 2007*. Arch Bronconeumol 2007; en prensa.
2. Snider, G.L., Kleinerman, J., Thurlbeck, W.M., Bengali, Z.H. *The definition of emphysema: Report of the National Heart and Blood Institute, division of lung diseases, workshop*. Am Rev Respir Dis 1985; 132: 182-185.
3. Frías, J., Gomis, M., Prieto, J. y cols. *Tratamiento antibiótico empírico inicial de la neumonía adquirida en la comunidad*. Rev Esp Quimioterap 1998; 11: 255-261.
4. Alfageme, I., Aspa, J., Bello, S. y cols. *Normativa para el diagnóstico y tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad*. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Arch Bronconeumol 2005; 41: 272-289.
5. Miravittles, M., Morera, J. *It's time for an etiology-based definition of chronic obstructive pulmonary disease*. Respirology 2007; en prensa.
6. Sobradillo, V., Miravittles, M., Gabriel, R. y cols. *Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD. Results of the IBERPOC Multicentre Epidemiological Study*. Chest 2000; 118: 981-989.
7. De Marco, R., Accordini, S., Cerveri, I. y cols. *An international survey of chronic obstructive pulmonary disease in young adults according to GOLD stages*. Thorax 2004; 59: 120-125.
8. Jemal, A., Ward, E., Hao, Y., Thun, M. *Trends in the leading causes of death in the United States, 1970-2002*. JAMA 2005; 294: 1255-1259.
9. Ballester, F., Pérez-Hoyos, S., Rivera, M.L. y cols. *Patrones de frecuentación y factores asociados al ingreso en el hospital de las urgencias hospitalarias por asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica*. Arch Bronconeumol 1999; 35: 20-26.
10. Grupo para el Estudio de la Infección en Urgencias. *Estudio epidemiológico de las infecciones en el Área de Urgencias*. Emergencias 2000; 12: 80-89.
11. Martínez Ortiz de Zárate, M. *Aspectos epidemiológicos de las infecciones en las Áreas de Urgencias*. Emergencias 2001; 13 (Supl. 2): S44-S50.
12. MacFarlane, J.T., Colville, A., Guion, A., MacFarlane, R.M., Rose, D.H. *Prospective study of aetiology and outcome of adult lower respiratory tract infections in the community*. Lancet 1993; 341: 511-514.
13. Miravittles, M., Mayordomo, C., Artés, M. y cols., on behalf of the EOLO Group. *Treatment of chronic obstructive pulmonary disease and its exacerbations in general practice*. Respir Med 1999; 93: 173-179.
14. Woodhead, M., Gialdroni Grassi, G., Huchon, G.J. y cols. *Use of investigations in lower respiratory tract infection in the community: A European survey*. Eur Respir J 1996; 9: 1596-1600.
15. Romero Vivas, J., Rubio Alonso, M., Corral, O. y cols. *Estudio de las infecciones respiratorias extrahospitalarias*. Enferm Infecc Microbiol Clin 1997; 15: 289-298.
16. Llor, C., Cots, J.M., Boada, A. y cols., y grupo de estudio AUDIT-INF02. *Variabilidad de la prescripción antibiótica en las infecciones respiratorias en dos países de Europa*. Enferm Infecc Microbiol Clin 2005; 23: 598-604.
17. Papi, A., Bellettato, C.M., Braccioni, F. y cols. *Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations*. Am J Respir Crit Care Med 2006; 173: 1114-1121.
18. Miravittles, M. *Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations*. Clin Pulm Med 2002; 9: 191-197.
19. Soler, N., Torres, A., Ewig, S. y cols. *Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) requiring mechanical ventilation*. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: 1498-1505.

20. Rhode, G., Wiethage, A., Borg, I. y cols. *Respiratory viruses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease requiring hospitalisation: A case-control study*. Thorax 2003; 58: 37-42.
21. Mogulkoc, N., Karakurt, S., Isalska, B. y cols. *Acute purulent exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and Chlamydia pneumoniae infection*. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 349-353.
22. Donaldson, G.C., Seemungal, T., Jeffries, D.J., Wedzicha, J.A. *Effect of temperature on lung function and symptoms in chronic obstructive pulmonary disease*. Eur Respir J 1999; 13: 844-849.
23. García-Aymerich, J., Tobías, A., Anto, J.M., Sunyer, J. *Air pollution and mortality in a cohort of patients with chronic obstructive pulmonary disease: A time series analysis*. J Epidemiol Community Health 2000; 54: 73-74.
24. Burrows, B., Bloom, J.W., Traver, G.A., Cline, M.G. *The course and prognosis of different forms of chronic airways obstruction in a sample from the general population*. N Engl J Med 1987; 317: 1309-1314.
25. Pauwels, R.A., Buist, A.S., Calverley, P.M.A., Jenkins, C.R., Hurd, S.S. *Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD) workshop summary*. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 1256-1276.
26. Miravittles, M., Fernández, I., Guerrero, T., Murio, C. *Desarrollo y resultados de un programa de cribado de la EPOC en Atención Primaria. El proyecto PADO*. Arch Bronconeumol 2000; 36: 500-505.
27. Postma, D.S. *When can an exacerbation of COPD be treated at home?* Lancet 1998; 351: 1827-1828.
28. Niewoehner, D.E., Erbland, M.L., Deupree, R.H. y cols. *Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease*. N Engl J Med 1999; 340: 1941-1947.
29. Mahler, D.A., Rosiello, R.A., Harver, A. y cols. *Comparison of clinical dyspnea ratings and psychophysical measurements of respiratory sensation in obstructive airways disease*. Am Rev Respir Dis 1987; 165: 1229-1233.
30. Duffy, N., Walker, P., Diamantea, F., Calverley, P.M., Davies, L. *Intravenous aminophylline in patients admitted to hospital with non-acidotic exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: A prospective randomised controlled trial*. Thorax 2005; 60: 713-717.
31. Connors, A.F.J., Dawson, N.V., Thomas, C. *Outcomes following acute exacerbations of severe chronic obstructive lung disease*. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154: 959-996.
32. Moya Mir, M.S., Laguna del Estal, P., Salgado Marqués, R., Calabrese Sánchez, S. *Infección respiratoria en observación de urgencias*. Emergencias 1997; 9: 98-102.
33. Murata, G.H., Gorby, M.S., Chick, T.W., Halperin, A.K. *Use of emergency medical services by patients with decompensated obstructive lung disease*. Ann Emerg Med 1989; 18: 501-506.
34. Emerman, C.L., Effron, D., Lukens, T.W. *Spirometric criteria for hospital admission of patients with acute exacerbation of COPD*. Chest 1991; 99: 595-599.
35. Kessler, R., Faller, M., Fourgaut, G., Menecier, B., Weitzenblum, E. *Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease*. Am J Respir Crit Care Med 1999; 159: 158-164.
36. Monsó, E., Ruiz, J., Rosell, A. y cols. *Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. A study of stable and exacerbated out-patients using the protected specimen brush*. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: 1316-1320.
37. Rosell, A., Monso, E., Soler, N. y cols. *Microbiologic determinants of exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease*. Arch Intern Med 2005; 165: 891-897.
38. Zalacain, R., Sobradillo, V., Amilibia, J. y cols. *Predisposing factors to bacterial colonization in chronic obstructive pulmonary disease*. Eur Respir J 1999; 13: 343-348.
39. Miravittles, M. *Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: When are bacteria important?* Eur Respir J 2002; 20 (Suppl. 36): 9-19.
40. Miravittles, M., Espinosa, C., Fernández-Laso, E. y cols. *Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD*. Chest 1999; 116: 40-46.
41. Eller, J., Ede, A., Schaberg, T. y cols. *Infective exacerbations of chronic bronchitis. Relation between bacteriologic etiology and lung function*. Chest 1998; 113: 1542-1548.
42. Monsó, E., García-Aymerich, J., Soler, N. y cols. *Bacterial infection in exacerbated COPD with changes in sputum characteristics*. Epidemiol Infect 2003; 131: 799-804.
43. Fagon, J.Y., Chastre, J., Trouillet, J.L. y cols. *Characterization of distal bronchial microflora during acute exacerbations of chronic bronchitis: Use of the protected specimen brush technique in 54 mechanically ventilated patients*. Am Rev Respir Dis 1990; 142: 1004-1008.
44. Thornsberry, C., Sahm, D.F. *Antimicrobial resistance in respiratory tract pathogens: Results of an international surveillance study*. Chemotherapy 2000; 46 (Suppl. 1): 15-23.
45. Baquero, F., García-Rodríguez, J.A., García de Lomas, J., Aguilar, L., The Spanish Surveillance Group. *Antimicrobial resistance of 1113 Streptococcus pneumoniae isolates from patients with respiratory tract infections in Spain: Results of a 1 year (1996-1997) multicenter surveillance study*. Antimicrob Agents Chemother 1999; 43: 357-359.
46. Heffelfinger, J.D., Dowell, S.F., Jorgensen, J.H. y cols. *Management of community acquired pneumonia in the era of pneumococcal resistance: A report from drug-resistant Streptococcus pneumoniae. Therapeutic Working Group*. Arch Intern Med 2000; 160: 1339-1408.
47. Dewan, N.A., Rafique, S., Kanwar, B. y cols. *Acute exacerbation of COPD. Factors associated with poor outcome*. Chest 2000; 117: 662-671.
48. Adams, S.G., Melo, J., Luther, M., Anzueto, A. *Antibiotics are associated with lower relapse rates in outpatients with acute exacerbations of COPD*. Chest 2000; 117: 1345-1352.
49. Miravittles, M., Murio, C., Guerrero, T. on behalf of the DAFNE Study Group. *Factors associated with relapse after ambulatory treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. A prospective multicenter study in the community*. Eur Respir J 2001; 17: 928-933.
50. Murray, T.J., Washington, J.A. *Microscopic and bacteriologic analysis of expectorated sputum*. Mayo Clin Proc 1975; 50: 339-344.
51. Stockley, R.A., O'Brien, C., Pye, A., Hill, S.L. *Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD*. Chest 2000; 117: 1638-1645.
52. Soler, N., Agustí, C., Angrill, J., Puig de la Bellacasa, J., Torres, A. *Bronchoscopic validation of the significance of sputum purulence in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease*. Thorax 2007; 62: 29-35.
53. Allegra, L., Blasi, F., Diano, P. y cols. *Sputum color as a marker of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease*. Respir Med 2005; 99: 742-747.
54. Odenholt, I., Cars, O., Lowdin, E. *Pharmacodynamic studies of amoxicillin against Streptococcus pneumoniae: Comparison of a new pharmacokinetically enhanced formulation (2000 mg twice daily) with standard dosage regimens*. J Antimicrob Chemother 2004; 54: 1062-1066.

55. Soriano, F., Granizo, J.J., Fenoll, A. y cols. *Antimicrobial resistance among clinical isolates of Streptococcus pneumoniae isolated in four southern European countries (ARISE project) from adult patients: Results from the cefditoren surveillance program*. J Chemother 2003; 15: 107-112.
56. Soriano, F., Granizo, J.J., Coronel, P. y cols. *Antimicrobial susceptibility of Haemophilus influenzae, Haemophilus parainfluenzae and Moraxella catarrhalis isolated from adult patients with respiratory tract infections in four southern European countries. The ARISE project*. Int J Antimicrob Agents 2004; 23: 296-299.
57. Eiros Bouza, J.M., Valdés, L., Bachiller, M.R. *Contribución de la farmacodinamia en la elección del antimicrobiano para las exacerbaciones de la EPOC*. Rev Esp Quimioterap 2006; 19: 220-230.
58. Liñares, J., Alonso, T., Pérez, J.L. y cols. *Decreased susceptibility of penicillin-resistant pneumococci to twenty-four β -lactam antibiotics*. J Antimicrob Chemother 1992; 30: 279-288.
59. Miravittles, M. *Moxifloxacin in respiratory tract infections*. Expert Opin Pharmacother 2005; 6: 283-293.
60. Mensa, J., Trilla, A. *Should patients with acute exacerbation of chronic bronchitis be treated with antibiotics? Advantages of the use of fluoroquinolones*. Clin Microbiol Infect 2006; 12 (Suppl. 3): 42-54.
61. Miravittles, M., Martín Graczyk, A. *Tratamiento del paciente con EPOC agudizada. Guía de buena práctica clínica en geriatría. Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. Normativa conjunta SEPAR-SEGG (Sociedad Española de Geriatría y Gerontología)*. Elsevier Farma, Barcelona 2006; 75-88.
62. Gotfried, M.H., Danzinger, L.H., Rodvold, K.A. *Steady-state plasma and intrapulmonary concentrations of levofloxacin and ciprofloxacin in healthy adult subjects*. Chest 2001; 119: 1114-1122.
63. Wilson, R., Allegra, L., Huchon, G. y cols. *Short-term and long-term outcomes of moxifloxacin compared to standard antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis*. Chest 2004; 125: 953-964.
64. Niederman, M.S., Anzueto, A., Sethi, S. y cols. *Eradication of Haemophilus influenzae in AECB: A pooled analysis of moxifloxacin phase III trials compared with macrolide agents*. Respir Med 2006; 100: 1781-1790.
65. Pérez-Trallero, E., García de la Fuente, C., García-Rey, C. y cols. *Geographical and ecological analysis of resistance, coresistance, and coupled resistance to antimicrobials in respiratory pathogenic bacteria in Spain*. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49: 1965-1972.
66. Sethi, S., Anzueto, A., Farrell, D.J. *Antibiotic activity of telithromycin and comparators against bacterial pathogens isolated from 3043 patients with acute exacerbation of chronic bronchitis*. Ann Clin Microbiol Antimicrob 2005; 4: 5-11.
67. Clay, K.D., Hanson, J.S., Pope, S.D. y cols. *Brief communication. Severe hepatotoxicity of telithromycin: Three case reports and literature review*. Ann Intern Med 2006; 144: 415-420.
68. Sethi, S., Breton, J., Wynne, B. *Efficacy and safety of pharmacokinetically enhanced amoxicillin-clavulanate at 2000/125 milligrams twice daily for 5 days versus amoxicillin-clavulanate at 875/125 milligrams twice daily for 7 days in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis*. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49: 153-160.
69. Álvarez-Sala, J.L., Kardos, P., Martínez-Beltrán, J., Coronel, P., Aguilar, L. *Clinical and bacteriological efficacy in treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis with cefditoren-pivoxil versus cefuroxime-axetil*. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50: 1762-1767.
70. Amsden, G.W., Baird, I.M., Simon, S., Treadway, G. *Efficacy and safety of azithromycin vs levofloxacin in the outpatient treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis*. Chest 2003; 123: 772-777.
71. Chodosh, S., DeAbate, C.A., Haverstock, D., Aneiro, L., Church, D. *Short-course moxifloxacin therapy for treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. The Bronchitis Study Group*. Respir Med 2000; 94: 18-27.
72. Wilson, R., Kubin, R., Ballin, I. y cols. *Five day moxifloxacin therapy compared with 7 day clarithromycin therapy for the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis*. J Antimicrob Chemother 1999; 44: 501-513.
73. Fogarty, C., De Wet, R., Mandell, L. y cols. *Five-day telithromycin once daily is as effective as 10-day clarithromycin twice daily for the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis and is associated with reduced health-care resource utilization*. Chest 2005; 128: 1980-1988.
74. Bouza, E., García-Garrote, F., Cercenado, E., Marín, M., Díaz, M.S. *Pseudomonas aeruginosa: A survey of resistance in 136 hospitals in Spain. The Spanish Pseudomonas aeruginosa Study Group*. Antimicrob Agents Chemother 1999; 43: 981-982.
75. MacGowan, A.P., Wootton, M., Holt, H.A. *The antibacterial efficacy of levofloxacin and ciprofloxacin against Pseudomonas aeruginosa assessed by combining antibiotic exposure and bacterial susceptibility*. J Antimicrob Chemother 1999; 43: 345-349.
76. Madaras-Kelly, K.J., Ostergaard, B.E., Hovde, L.B., Rotschafer, J.C. *Twenty-four-hour area under the concentration-time curve/MIC ratio as a generic predictor of fluoroquinolone antimicrobial effect by using three strains of Pseudomonas aeruginosa and an in vitro pharmacodynamic model*. Antimicrob Agents Chemother 1996; 40: 627-632.
77. Miravittles, M., Anzueto, A., Legnani, D., Forstmeier, L., Fargel, M. *Patient's perception of exacerbations of COPD – The PERCEIVE study*. Respir Med 2007; en prensa.
78. Scott, S., Walker, P., Calverley, P.M.A. *COPD exacerbations. 4: Prevention*. Thorax 2006; 61: 440-447.
79. Murphy, T.F. *Haemophilus influenzae in chronic bronchitis*. Semin Respir Infect 2000; 15: 41-51.
80. Foxwell, A.R., Cripps, A.W. *Haemophilus influenzae oral vaccination against acute bronchitis*. Cochrane Database Syst Rev 2000; CD001958.
81. Rodrigo, M.J., Vendrell, M., Cruz, M.J. y cols. *Utility of the antibody response to a conjugated H. influenzae type b vaccine for diagnosis of primary humoral immunodeficiency*. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 1462-1465.
82. Kyd, J.M., Dunkley, M.L., Cripps, A.W. *Enhanced respiratory clearance of nontypeable Haemophilus influenzae following mucosal immunization with P6 in a rat model*. Infect Immun 1995; 63: 2931-2940.
83. Jackson, L.A., Neuzil, K.M., Yu, O. y cols. *Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in older adults*. N Engl J Med 2003; 348: 1747-1755.
84. *Prevention of pneumococcal disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*. MMWR 1997; 46: 1-24.
85. *Pneumococcal vaccines. WHO position paper*. Wkly Epidemiol Rev 1999; 74: 177-183.
86. British Thoracic Society. *Chronic obstructive pulmonary disease: National clinical guideline on management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care*. Thorax 2004; 59 (Suppl. 1): i39-i130.

87. Vila-Córcoles, A., Ochoa-Gondar, O., Llor, C. y cols. *Protective effect of pneumococcal vaccine against death by pneumonia in elderly subjects*. Eur Respir J 2005; 26: 1086-1091.
88. Alfageme, I., Vázquez, R., Reyes, N. y cols. *Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD*. Thorax 2006; 61: 189-195.
89. Seemungal, T.A.R., Harper-Owen, R., Bhowmik, A., Jeffries, D.J., Wedzicha, J.A. *Detection of rhinovirus in induced sputum at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease*. Eur Respir J 2000; 16: 677-683.
90. Mallia, P., Johnston, S.L. *How viral infection cause exacerbation of airway diseases*. Chest 2006; 130: 1203-1210.
91. Poole, P.J., Chacko, E., Wood-Baker, R.W.B., Cates, C.J. *Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease (Cochrane review)*, vol. 1. Cochrane Library, Oxford, Update Software 2001.
92. Steurer-Stey, C., Bachmann, L.M., Steurer, J., Tramèr, M.R. *Oral purified bacterial extracts in chronic bronchitis and COPD*. Chest 2004; 126: 1645-1655.
93. Prieto, A., Reyes, E., Bernstein, E.D. y cols. *Defective natural killer and phagocytic activities in chronic obstructive pulmonary disease are restored by glycoposphopeptical (Immunoferon)*. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 1578-1583.
94. Reyes, E., Prieto, A., De la Hera, A. y cols. *Treatment with AM3 restores defective T-cell function in COPD patients*. Chest 2006; 129: 527-535.
95. Álvarez-Mon, M., Miravittles, M., Morera, J., Callol, L., Álvarez-Sala, J.L. *Treatment with the immunomodulator AM3 (Immunoferon) improves the health-related quality of life of patients with chronic obstructive pulmonary disease*. Chest 2005; 127: 1212-1218.