



Sociedad Española de Medicina Interna

PROTOSCOLOS

**ENFERMEDADES
INFECCIOSAS**

Coordinador:

José Antonio Capdevila Morell

CAPÍTULO 4

Exacerbación aguda infecciosa de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

REGINO SERRANO HERANZ, MARÍA JOSÉ SANZ CEREZO
y PATRICIA SANZ ROJAS
*Servicio de Medicina Interna.
Hospital del Henares, Coslada, Madrid.*

CONCEPTO Y CLASIFICACIÓN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad inflamatoria crónica, multisistémica, prevenible y tratable que se caracteriza por la obstrucción crónica y poco reversible al flujo aéreo. La gravedad de la EPOC (informe GOLD), según el valor del volumen espiratorio en el primer segundo (FEV_1) posbroncodilatación, se clasifica en leve, moderada, grave y muy grave (**tabla 1**).

El principal factor etiológico es el tabaco, pero clásicamente se ha señalado que sólo el 15-20% de los fumadores desarrollará EPOC, por lo que también ejercen un papel importante, entre otros factores, la contaminación atmosférica, la inhalación de polvo, vapores o humos, la desnutrición, las infecciones durante la infancia o los factores genéticos. En España, se estima que la EPOC afecta al 9,1% de los adultos mayores de 50 años, pero la pre-

Tabla 1. Clasificación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)

EPOC	FEV ₁ /FVC	FEV ₁
Leve	< 0,70	≥ 80%
Moderada	< 0,70	50 - < 80%
Grave	< 0,70	30 - < 50%
Muy grave	< 0,70	< 50% + insuficiencia respiratoria

FEV₁/FVC : volumen espiratorio en el primer segundo/capacidad vital forzada.

valencia puede alcanzar hasta el 20% de los varones fumadores mayores de 65 años (estudio IBERPOC).

Su curso crónico y progresivo a menudo se agrava por cortos períodos de aumento de los síntomas, sobre todo de la disnea, la expectoración y su purulencia, o cualquier combinación de éstos. La mayoría de estas exacerbaciones (1,9-2,1 episodios/año) es de etiología infecciosa (50-75%).

Las exacerbaciones agudas de la EPOC (EAEPOC) influyen en la calidad de vida del paciente (unos 10 millones de consultas anuales en atención primaria) y contribuyen al deterioro de la función pulmonar (el 35% de las incapacidades laborales permanentes), además de ser una causa frecuente de ingreso hospitalario (93.000 ingresos hospitalarios al año) que puede acompañarse de una elevada mortalidad (cuarta causa de muerte en España) y ocasionar un elevado gasto sanitario (coste anual cercano a los 2.100 millones de euros).

Entre los factores que influyen en el pronóstico de la EPOC y que deben tenerse en cuenta al valorar la gravedad de la enfermedad, además del FEV₁, están la intensidad de la disnea percibida por el

paciente (escala del Medical Research Council), la calidad de vida, la capacidad de esfuerzo físico (distancia recorrida caminando durante 6 min), el índice de masa corporal (IMC), el número de reagudizaciones, el grado de hipoxemia, la comorbilidad asociada y el tabaquismo continuado.

ETIOPATOGENIA

La mayoría de las EAEPOC se acompañan de un aumento de la respuesta inflamatoria en las vías aéreas.

La principal causa de una EAEPOC es la infección del tejido broncopulmonar, fundamentalmente por bacterias (50-75%), asociadas o no a virus respiratorios (rinovirus, virus respiratorio sincitial, etc.); en un tercio de casos no se encuentra una clara causa desencadenante.

La colonización bacteriana del árbol bronquial (el 50% de los pacientes con EPOC) en sí misma favorece la liberación de productos bacterianos que lesionan el epitelio respiratorio y contribuyen al deterioro lento de la función respiratoria. Fuera de la EAEPOC suele mantenerse un equilibrio entre esta colonización bacteriana y las defensas del paciente. Cuando se produce una agudización infecciosa de la EPOC (crecimiento de más de 10^7 unidades formadoras de colonias [UFC]/ml) las bacterias, además de promover la llegada de neutrófilos, macrófagos, linfocitos T/B y eosinófilos, ponen en marcha la producción de mediadores de la inflamación (interleucinas, factor de necrosis tumoral, leucotrienos, metaloproteasas) que alteran el equilibrio en la producción de proteinasas y antiproteinasas, con la consiguiente lesión del epitelio respiratorio y el intersticio subyacente.

Haemophilus influenzae no tipificable y no capsulado (20%), *Streptococcus pneumoniae* (10%) y *Moraxella catarrhalis* (10%) son los

Tabla 2. Clasificación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica según FEV₁ y la etiología

Leve	Moderada	Grave
<i>H. influenzae</i> no tipificable		
<i>S. pneumoniae</i>		
<i>M. catarrhalis</i>	Enterobacterias	
Virus; <i>M. pneumoniae</i> ;	(<i>E coli</i> , <i>K. pneumoniae</i>)	<i>P. aeruginosa</i>
<i>C. pneumoniae</i>		SARM
		<i>S. maltophilia</i>

SARM: *S. aureus* resistente a metilina.

principales patógenos implicados en la EAEPOC. En menor medida (5-10%), aparecen involucrados microorganismos atípicos, como *Chlamydia pneumoniae* y *Mycoplasma pneumoniae*. La microbiología en la EAEPOC se correlaciona bastante bien con la gravedad de la obstrucción, tal y como aparece en la **tabla 2**.

Pseudomonas aeruginosa, enterobacterias (frecuentemente productoras de betalactamasas de espectro extendido) e incluso *Staphylococcus aureus* (sensible-[SASM] y resistente a la metilina [SARM]) suelen aislarse en los pacientes con EPOC grave (FEV₁ < 30-50%) e ingreso hospitalario reciente, que toman corticoides orales o han recibido al menos 4 ciclos de antibióticos en el último año.

DIAGNÓSTICO

Clínico

La EPOC, como entidad clínica definida por parámetros funcionales, tiene como sustrato anatómico el enfisema pulmonar y la bronquitis crónica (simple; asociada a trastorno ventilatorio crónico).

El diagnóstico de EPOC debe plantearse ante todo paciente con disnea progresiva, diaria o que empeora con el ejercicio, la tos y la expectoración crónica, y que haya estado expuesto al humo del tabaco u otros tóxicos inhalados (polvos o sustancias químicas laborales, humo de combustibles).

Microbiológico

El papel del laboratorio de microbiología en el diagnóstico etiológico de la EPOC es muy limitado, pues ni el examen microscópico (tinción de Gram) ni el cultivo del esputo, aunque sea una muestra válida (< 10 células de descamación y > 25 neutrófilos por campo) permiten diferenciar entre lo que son simples microorganismos colonizadores del tracto respiratorio y verdaderas bacterias patógenas causantes de una EAPOC.

No obstante, el estudio microbiológico de un esputo puede estar indicado en la exacerbación de pacientes con EPOC que: a) no responden al tratamiento antibiótico empírico inicial; b) presentan factores favorecedores de microorganismos poco habituales o resistentes, como *P. aeruginosa* o SARM (tratamiento antibiótico en los 4 meses previos, más de 4 agudizaciones el año anterior y/o obstrucción muy grave al flujo aéreo [$FEV_1 < 30\%$]), y c) ingresan en una unidad de medicina intensiva y precisan ventilación mecánica.

Los hemocultivos, salvo que haya datos radiológicos de neumonía o el paciente tenga fiebre elevada, carecen de utilidad.

CRITERIOS DE HOSPITALIZACIÓN

En general, el paciente con EPOC de leve a moderada puede ser tratado ambulatoriamente.

El tratamiento hospitalario está indicado en los siguientes casos:

a) pacientes con EPOC grave, y b) pacientes que, con independencia de la gravedad de la EPOC, tienen una comorbilidad asociada grave, taquipnea (> 30 respiraciones/min), utilizan los músculos respiratorios accesorios, tienen *cor pulmonale* descompensado, cianosis, signos clínicos de encefalopatía hipercápnica, imposibilidad para controlar la enfermedad en el domicilio, o la evolución de la agudización, tras un correcto seguimiento, no es la prevista (todos los episodios de agudización deben reevaluarse a las 48-72 h de la primera consulta).

TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO

Siguiendo los criterios clásicos de Anthonisen, la administración empírica de antibióticos durante una EAEPOC ha sido refrendada en múltiples estudios, incluidos metaanálisis, y estaría indicada si hay:

- Aumento de la disnea.
- Aumento de la expectoración.
- Aumento de la purulencia del esputo.

El objetivo principal del tratamiento antimicrobiano en una EAEPOC es reducir la densidad de la carga bacteriana en la secreción bronquial para, de esta manera: a) disminuir la gravedad y la duración de los síntomas y los signos, y así mejorar la calidad de vida del paciente, y b) prolongar el tiempo transcurrido entre agudizaciones, para retrasar el deterioro funcional del pulmón. Para que el antibiótico empírico escogido permita alcanzar la erradicación bacteriana con la mayor eficacia clínica posible, es preciso tener en cuenta no sólo la etiología potencial (bacterias habituales o *P. aeruginosa*), sino también sus patrones locales de resistencia y el perfil farmacocinético/farmacodinámico más ade-

cuado: el fracaso en la erradicación predice el fracaso clínico. El fracaso clínico es más probable si se administran antimicrobianos poco activos frente a los microorganismos implicados, el nivel de sensibilidad está reducido o inducen con facilidad la aparición de cepas resistentes durante el tratamiento.

En el momento actual, la ampicilina y la amoxicilina son poco eficaces frente a *H. influenzae* debido a su capacidad para producir betalactamasas que, según los últimos estudios, oscilaría entre el 20 y el 30%. Para *M. catarrhalis*, la prevalencia de cepas productoras de betalactamasas es aún mayor (> 90%). Para evitar estos mecanismos de resistencia, el tratamiento de las infecciones producidas por estos microorganismos pasa obligatoriamente por la utilización de betalactámicos asociados con inhibidores de las betalactamasas, cefalosporinas de segunda o tercera generación (cefditoren-pivoxilo, cefpodoxima-proxetilo) o fluoroquinolonas; en el caso de *H. influenzae*, el único macrólido útil sería la azitromicina.

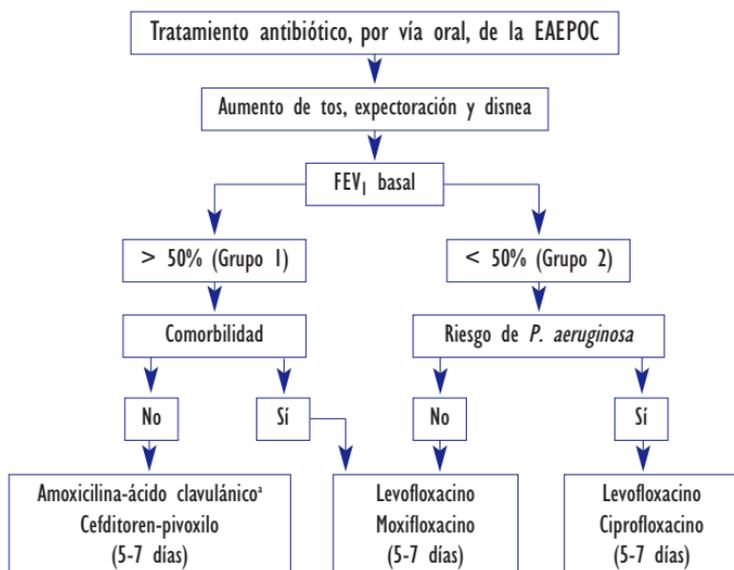
En España, la prevalencia de la resistencia de *S. pneumoniae* a la penicilina y los macrólidos sigue siendo elevada, aunque para el primer grupo terapéutico se ha experimentado un ligero descenso en los últimos años. En concreto, según un estudio multicéntrico reciente (SAUCE: Sensibilidad a los Antimicrobianos Utilizados en la Comunidad en España), la resistencia global frente a la penicilina (concentración mínima inhibitoria [CMI] ≥ 2 mg/l) se redujo al 20%, comparada con un 34,5% para los macrólidos (el 90% de las resistencias son del tipo MLSB, codificadas por el gen *erm*) y un 25,6% para cefuroxima-axetilo; los porcentajes de resistencia frente a amoxicilina-ácido clavulánico y cefotaxima/ceftriaxona son bajos (el 4,4 y el 0,4%, respectivamente). Es interesante señalar que la resistencia a macrólidos, entre las cepas resistentes a la penicilina (resistencia cruzada), alcanza el 55,8% frente a sólo un 15% de resistencia entre las

cepas de neumococos sensibles a la penicilina. La tasa de resistencia frente a las nuevas fluoroquinolonas respiratorias todavía sigue siendo baja.

Por lo anteriormente expuesto, en la elección del antimicrobiano para tratar la agudización infecciosa de un EPOC debe tenerse en cuenta: a) la gravedad de la EPOC, medida por el valor del FEV₁; b) la presencia o no de comorbilidad (diabetes mellitus, cirrosis hepática, cardiopatía, insuficiencia renal crónica), y c) el riesgo de tener *P. aeruginosa* (corticoides, más de 4 ciclos de antibiótico en el último año).

Según estos criterios, la EAEPOC se ha clasificado en 2 grupos principales (**fig. 1**):

– Grupo I: EPOC leve o moderada (FEV₁ > 50%), con o sin comorbilidad, donde las bacterias más frecuentes son *H. influenzae*, *M. catarrhalis* y *S. pneumoniae*; si hay comorbilidad se considerarán las enterobacterias. El tratamiento puede hacerse en el domicilio y con fármacos orales: amoxicilina-ácido clavulánico en dosis de 875/125 mg/8 h durante 7 días o la formulación de liberación retardada de 2.000/125 mg/12 h durante 5 días. Como alternativa podría emplearse cefditoren-pivoxilo en dosis de 400 mg/12 h durante 5 días (esta dosis supera con creces el 40% del intervalo de dosificación requerido en los antibióticos dependientes tiempo [T > CMI₉₀], necesario para conseguir la erradicación bacteriana), dada la escasez de efectos adversos y su actividad intrínseca similar a la de la cefotaxima, sobre *H. influenzae* (incluido el productor de betalactamasas) y *S. pneumoniae* (incluso con resistencia a penicilina). La telitromicina, muy activa frente a los microorganismos anteriores; sin embargo, no debe considerarse como un fármaco de primera línea debido a las publicaciones recientes de hepatotoxicidad grave. Entre los macrólidos, dados los elevados porcentajes de resistencia de *S. pneumoniae*, sólo se favorecerá el uso de azitromicina como tratamiento alter-



*Amoxicilina-ácido clavulánico: 875/125 cada 8 h, 7 días o 2.000/125 mg cada 12 h, 5 días.
Tomado de Rev Esp Quimioterap. 2007;20:93-105; Arch Bronconeumol. 2008;44:100-8.

Figura. I. Clasificación de las exacerbaciones agudas de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EAEPOC).

nativo en pacientes alérgicos a los betalactámicos o cuando no puedan usarse las fluoroquinolonas.

Los pacientes del grupo I, con comorbilidad, preferiblemente recibirán una fluoroquinolona respiratoria (levofloxacino 500 mg/24 h; moxifloxacino 400 mg/24 h) durante 5-7 días.

– Grupo II: EPOC grave o muy grave ($FEV_1 \leq 50\%$), con o sin riesgo de infección por *P. aeruginosa*. Si no hay riesgo de infección por *P. aeruginosa* se favorecerá el tratamiento oral con una fluoroquinolona o con amoxicilina-ácido clavulánico (2.000/125 mg cada 12 h) durante 5-7 días. En caso de requerir la administración parenteral de un antibiótico durante los primeros 2-4 días de

hospitalización se escogerá entre levofloxacin (500 mg/12 h), amoxicilina-ácido clavulánico (1-2 g/6-8 h) o una cefalosporina de tercera generación (cefotaxima: 1-2 g/8 h, ceftriaxona: 1 g/12-24 h); con la mayor rapidez posible (3-5 días) se pasará al tratamiento secuencial por vía oral con el mismo antimicrobiano (usar cefditoren-pivoxilo si previamente se ha administrado cefotaxima o ceftriaxona).

Los pacientes del grupo II y con riesgo de infección por *P. aeruginosa* pueden recibir, por vía oral, dosis altas de levofloxacin (500 mg/12 h) o ciprofloxacino (750 mg/12 h), sobre la base de su biodisponibilidad oral y su excelente perfil farmacodinámico (área bajo la curva/CMI₉₀ superior a 100) durante 7-10 días. Si la gravedad del proceso determina la necesidad de usar la vía parenteral, el tratamiento recomendado incluirá un betalactámico antipseudomónico (ceftazidima 2 g/8 h; cefepima 2 g/8 h; piperacilina-tazobactam 4/0,5 g/6-8 h; imipenem/meropenem: 0,5-1 g/6-8 h) solo o asociado con levofloxacin o ciprofloxacino o con un aminoglucósido (tobramicina, amikacina).

El tratamiento antibiótico debe complementarse con la administración de broncodilatadores de acción rápida, en muchas ocasiones corticoides sistémicos y oxígeno. La oxigenoterapia continua, con la mínima fracción inspiratoria de oxígeno (24-28%) necesaria para mantener una presión parcial de oxígeno (PaO₂) en sangre arterial superior a 60 mmHg (saturación de oxígeno > 90%), permite prolongar la supervivencia del paciente con EPOC.

PREVENCIÓN

La vacunación antigripal anual de todos los pacientes con EPOC es una medida eficaz para reducir el número de hospitalizaciones durante los períodos epidémicos. La vacuna antineumocócica (23 serotipos) debe ofrecerse a todos los pacientes con EPOC mayo-

res de 65 años, sobre todo si el grado de obstrucción es grave, pues se ha demostrado que previene la mortalidad por neumonía.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CPW, Hershfield ES, Harding GKM, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med.* 1987;106:196-204.
- Tercer documento de consenso sobre el uso de antimicrobianos en la agudización de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Rev Esp Quimioterap.* 2007;20:93-105.
- Meseguer MA, Cacho JB, Oliver A, Puig de la Bellacasa J. Diagnóstico microbiológico de las infecciones bacterianas del tracto respiratorio inferior. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008;26:430-6.
- Miravittles M, Monsó E, Mensa J, Aguarón Pérez J, Barberán J, Bárcena M, et al. Tratamiento antimicrobiano de la agudización de la EPOC: Documento de Consenso 2007. *Arch Bronconeumol.* 2008;44:100-8.
- Peces-Barba G, Barberà JA, Agustí A, Casanova C, Casas A, Izquierdo JL, et al. Guía clínica SEPAR-ALAT de diagnóstico y tratamiento de la EPOC. *Arch Bronconeumol.* 2008;44:271-81.
- Pérez-Trallero E, García de la Fuente C, García Rey C, Baquero F, Aguilar L, Dal Ré R, et al. Geographical and ecological analysis of resistance, core-sistance, and coupled resistance to antimicrobials in respiratory pathogenic bacteria in Spain. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:1965-72.
- Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176:532-55. Disponible en: www.goldcopd.com
- Sobradillo Peña VS, Miravittles M, Gabriel R, Jiménez-Ruiz CA, Villasante C, Masa JF, et al. Geographical variations in prevalence and underdiagnosis of COPD. Results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest.* 2000;118:981-9.
- Soriano F, Granizo JJ, Coronel P, Gimeno M, Ródenas E, Gracia M, et al. 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;23:296-9.