



## Antibioterapia en la agudización de la EPOC: ¿sí o no?

R. Zalacain Jorge y M<sup>a</sup>.R. de Celis Valeri\*

Servicio de Neumología. Hospital de Cruces. Baracaldo. Vizcaya.

\*Servicio de Neumología. Hospital Clínic i Provincial. Barcelona.

La utilización de la antibioterapia en la reagudización de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una cuestión controvertida por lo que es causa frecuente de polémica.

El problema de las agudizaciones de los pacientes con EPOC es un hecho común y habitual en nuestra práctica clínica, y es bien conocido que los médicos tendemos habitualmente a dar antibióticos a todos o casi todos los pacientes que presentan una exacerbación de su EPOC. Parece evidente que lo más fácil y cómodo sería dar antibióticos, pero ante este planteamiento deberíamos contestar a las siguientes preguntas: ¿Está realmente demostrada la existencia de una infección?, ¿qué papel desempeña esa supuesta infección?, ¿se emplean los antibióticos para cubrirnos y quedarnos tranquilos?, ¿valoramos los posibles efectos perjudiciales de esos antibióticos?

El gran problema del uso de antibióticos en la exacerbación del paciente con EPOC no sería a nivel hospitalario donde quizá, y debido al importante compromiso respiratorio, tendrían más justificación, sino que este problema estaría fundamentalmente en la comunidad. Los médicos nos vemos sometidos a un intenso bombardeo por parte de las empresas farmacéuticas, y también por parte de publicaciones<sup>1</sup> con recomendaciones bastantes dudosas, en que se aconseja el empleo de antibióticos en estos pacientes, antes incluso que los broncodilatadores. Todo esto conlleva un uso muy importante e indiscriminado de los antibióticos, que origina: *a)* un gasto elevado (en 2 años se ha casi triplicado en nuestro país el gasto de antibióticos orales administrados ambulatoriamente); *b)* aparición de resistencias (es conocido el alto porcentaje de neumococos resistentes a la penicilina<sup>2</sup>, así como el alto número de *Haemophilus influenzae* productores de betalactamasas<sup>3</sup>, existentes en España en relación con otros países de Europa y Estados Unidos), y *c)* empleo de antibióticos desproporcionados (los antibióticos no sólo se usan mucho, sino que se usan mal).

Al valorar un paciente con EPOC agudizado, deberíamos tener en cuenta las siguientes premisas: *a)* causas de exacerbación; *b)* definición de exacerbación infecciosa; *c)* colonización de las vías aéreas inferiores, y *d)* tratamiento con antibióticos.

*Causas de exacerbación.* Pese a la creencia generalizada de que la inmensa mayoría de las exacerbaciones están producidas por infecciones (virales o bacterianas), esto no es realmente así, y hemos de tener en cuenta que existen otras causas que también pueden originarlas tales como contaminación ambiental elevada, insuficiencia cardíaca izquierda, tromboembolismo pulmonar, depresión del centro respiratorio por fármacos, neumotórax o neumonía.

*Definición de exacerbación infecciosa.* Parte de la problemática quizá sea debida a que no existe una definición uniforme de exacerbación o reagudización de la EPOC, y en muchos casos es imprecisa. De entre las diversas definiciones, la más utilizada en la actualidad es la de Anthonisen<sup>4</sup>, que la describe en términos clínicos en función de un incremento en la disnea y cambios en el volumen y/o purulencia del esputo, es decir, en muchos casos se produce un deterioro de la sintomatología que ya presentan habitualmente muchos de estos pacientes.

Pese a todo lo que se ha estudiado, el papel de la infección como causa de exacerbación no es bien conocido. Según los diferentes estudios<sup>5-7</sup>, parece tener un papel relevante únicamente en el 50 % de los casos. El gran problema es que no hay una correlación clínicobacteriológica; el diagnóstico de exacerbación está basado en síntomas clínicos, por lo que es difícil determinar si una exacerbación ha sido producida por una infección.

Dada la poca rentabilidad del esputo, se han realizado algunos estudios, empleando técnicas invasivas, para conocer la causa de la exacerbación. Así, mediante la punción transtraqueal, Irwin<sup>8</sup> encontró un agente bacteriano en un 78 % de los casos y Haas<sup>9</sup> en un 87 %. Recientemente se ha empleado una técnica de más fiabilidad, el catéter telescópico con cepillo bacteriológico, haciendo cultivos cuantitativos; así Fagon<sup>10</sup>, en una serie de 54 pacientes bronquíticos crónicos que precisaban ventilación mecánica, únicamente encontró gérmenes en 27 (50 %), y de éstos, sólo en 24

Correspondencia: Dr. R. Zalacain Jorge.  
Servicio de Neumología. Hospital de Cruces. Baracaldo. Vizcaya.

(Arch Bronconeumol 1994; 30:5-7)



(44 %) en concentraciones significativas ( $\geq 10^3$  UFC/ml). Así mismo se han realizado diferentes estudios serológicos, preferentemente para virus, siendo los resultados muy dispares, ya que según las series<sup>11-14</sup>, los virus serían responsables entre el 4,5 y 64 % de las exacerbaciones, pero hay que tener en cuenta también que un 40 % de las infecciones producidas por virus no originan exacerbación.

*Colonización de las vías aéreas inferiores.* Habitualmente el tracto respiratorio inferior es estéril en los sujetos sanos no fumadores; sin embargo, entre el 50 y 100 % de los pacientes con EPOC albergan gérmenes en sus vías aéreas<sup>15</sup>. Ello es debido en buena parte a que estos pacientes tienen alterado uno de los mecanismos de defensa local inespecífico del árbol traqueobronquial como es el aclaramiento mucociliar. Estos gérmenes ahí ubicados aún deterioran más el aclaramiento mucociliar, pues pueden inhibir la función ciliar, lesionan el epitelio ciliado, estimulan la secreción de moco, y además la eliminación de secreciones se verá dificultada, por lo que se producirá un estancamiento de las mismas. La presencia de microorganismos induce una respuesta inflamatoria que incluye la afluencia de neutrófilos a la luz bronquial. Por otro lado, también se ha comprobado el efecto citotóxico de los virus, que puede infectar las células epiteliales de la mucosa bronquial; los *Mycoplasma* tienen un efecto ciliotóxico.

Es posible tener las vías aéreas inferiores colonizadas y estar clínicamente estable. Además, hay que tener presente que la colonización no está necesariamente asociada con la presencia de una infección, y la infección no lleva necesariamente a una exacerbación clínica<sup>16</sup>. Se han realizado también estudios con EPOC estables empleando técnicas invasivas; así, con la punción transtraqueal, Irwin<sup>17</sup> encontró gérmenes en el 50 % de los casos y Bjkeustrand<sup>18</sup> en el 85 %. Otros autores<sup>19-21</sup>, empleando en estos pacientes estables el catéter telescópado con cepillado bacteriológico, observaron que entre el 30 y el 50 % tenían gérmenes en concentraciones significativas ( $\geq 10^3$  UFC/ml). Hay autores que cuestionan la implicación bacteriana en las exacerbaciones purulentas de la EPOC, porque encuentran los mismos gérmenes que en períodos de estabilidad, pero estas dos circunstancias son distintas, ya que la concentración habitual de los gérmenes en la vía aérea está incrementada en la exacerbación<sup>15</sup>.

*Tratamiento con antibióticos.* Se han realizado diferentes estudios<sup>4, 22-30</sup> comparando antibióticos frente a placebo en EPOC agudizados, pero los criterios de inclusión, los antibióticos elegidos y la metodología han sido diferentes; la mayoría no muestra diferencias significativas. Sin embargo, quisiéramos destacar que el número de pacientes a veces es escaso y, en algunos casos, los antibióticos elegidos es posible que no alcancen unos niveles aceptables en el moco bronquial, lo cual puede falsear los datos obtenidos. La serie de Anthonisen<sup>4</sup> es de las más amplias, ya que incluye 362 exacerbaciones registradas durante un período de 3 años y medio, y encuentra que los antibióticos tenían más éxito en la resolución de los síntomas que el

placebo (68 frente a 55 %;  $p < 0,01$ ), siendo el grado de deterioro menor con los antibióticos (9,9 frente a 18,9 %;  $p < 0,05$ ). La mejoría con los antibióticos parece especialmente clara en los pacientes que tienen aumento de disnea, aumento del volumen de esputo y aumento de la purulencia del mismo, siendo la diferencia menor entre antibiótico y placebo cuando se cumplen sólo uno o dos de esos criterios; esto puede ser debido a que en estos casos no haya realmente una causa infecciosa de la exacerbación. Por el contrario, Jorgensen<sup>30</sup>, en una serie reciente de 270 exacerbaciones, comparando amoxicilina con placebo no encontró ningún tipo de diferencia y observó una mejoría de los síntomas con amoxicilina en el 63 % y del 64 % con placebo, con un deterioro del 6 % en ambos casos. El problema común en todas estas series es la ausencia de una confirmación bacteriológica, y destaca también el elevado número de casos, en todas ellas, que curan con placebo, lo que podría ser atribuible quizá en parte al aumento de los broncodilatadores (incluidos corticoides) o a que no fueran de causa infecciosa.

Como reflexiones finales deberíamos destacar que el papel de la infección sigue muy cuestionado. Las exacerbaciones no influyen en la historia natural de la enfermedad pero no hay duda que en el momento agudo originan morbimortalidad. En las exacerbaciones, empleando técnicas invasivas de alta fiabilidad, no se han encontrado gérmenes en un número importante de casos, aunque no se han efectuado técnicas serológicas para objetivar la presencia de bacterias atípicas o virus. Por otro lado, con técnicas de alta fiabilidad, se han encontrado gérmenes en concentraciones significativas en pacientes EPOC estables. En ocasiones con los antibióticos no hay una mejoría clara o ésta es escasa frente a placebo, siendo muy importante en estos casos el empleo de broncodilatadores.

Como recomendaciones para emplear antibióticos, sería conveniente analizar cada caso de forma individualizada. Por ello, creemos que no habría que dar de entrada antibióticos a "todos" los EPOC reagudizados a nivel ambulatorio, siendo conveniente descartar la presencia de alguna otra causa de exacerbación de etiología no infecciosa. La indicación parece clara cuando se cumplan los tres criterios de exacerbación dados por Anthonisen<sup>4</sup>, cuando haya severa insuficiencia respiratoria<sup>31</sup>, así como cuando haya confirmación bacteriológica por una técnica de alta fiabilidad. Pero no debemos olvidar el uso de otras medidas básicas tales como: los broncodilatadores, la humidificación y drenaje de secreciones, y también, en algunos casos, el uso de corticoterapia.

La antibioterapia que prescribamos para tratar estos pacientes será empírica, y será recomendable la cobertura de los gérmenes más habitualmente implicados en la exacerbación infecciosa como *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* y *Branhamella (Moraxella) catarrhalis*<sup>32</sup>. Si bien *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae*<sup>33, 34</sup> son otros de los gérmenes que se pueden asociar con exacerbación.



Hay autores<sup>35</sup> que nos hacen reflexionar que, en algunos casos en los que creemos estar tratando una exacerbación, nos encontramos en realidad delante de una fase inicial de neumonía.

Pese a todo en nuestros días, el papel de la infección sigue sin ser bien conocido, y sería interesante el hacer un seguimiento clínico, funcional y bacteriológico pormenorizado durante un tiempo de estos pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

- Petty TL, Raff MJ. EPOC: Exacerbación de la bronquitis. *Atención Médica* 1992; 7:19.
- Pallarés R. Neumonía causada por neumococos resistentes a la penicilina. *Arch Bronconeumol* 1989; 25:47-48.
- Kaiser FH, Morenzoni G, Santanam P. Pattern of antibiotic resistance in *Haemophilus influenzae* in Europe. *Eur Respir Rev* 1992; 2:176-181.
- 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.
- Tager I, Speizer FE. Role of infection in chronic bronchitis. *N Engl J Med* 1975; 292:563-571.
- Murphy TF, Sethi S. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:1.067-1.083.
- Chodosh S. Acute bacterial exacerbations in bronchitis and asthma. *Am J Med* 1987; 82 (Supl 4A):154-163.
- Irwin RS, Corrao WM, Erickson AD, Pratter MR, Garrity FL, Kaemmerlen JT. Characterization by transtracheal aspiration of the tracheobronchial microflora during acute exacerbations of chronic obstructive bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 1980; 121 (Supl):150.
- Haas H, Morris JF, Samson S, Kilbourn JP, Kim PJ. Bacterial flora of the respiratori tract in chronic bronchitis: Comparison of transtracheal, fiberbronchoscopic, and oropharyngeal sampling methods. *Am Rev Respir Dis* 1977; 116:41-47.
- Fagon JY, Chastre J, Trouillet JL, Domart Y, Dombret MC, Borner M. Characterization of distal bronchial microflora during acute exacerbations of chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142:1.004-1.008.
- Gump DW, Philips CA, Forsyth BR, McIntosh K, Lamborn KR, Stouch WH. Role of infection in chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 1976; 113:465-474.
- Smith CB, Golden CA, Kanner RE, Renzetti AD. Association of viral and mycoplasma pneumoniae infections with acute respiratory illness in patients with chronic obstructive pulmonary diseases. *Am Rev Respir Dis* 1980; 121:225-232.
- Carilli AD, Gohd RS, Gordon W. A virologic study of chronic bronchitis. *N Engl J Med* 1964; 270:123-127.
- Stenhouse AC. Viral antibody levels and clinical status in acute exacerbations of chronic bronchitis: a controlled prospective study. *B Med J* 1968; 3:287-290.
- Martínez JA, Buges J, Rodríguez E. La infección bronquial y su tratamiento en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol* 1992; 28:247-252.
- Sachs FL. Chronic bronchitis. En: Pennington JE, editor. *Respiratory infections: diagnosis and management*. Nueva York: Raven Press, 1989; 142-158.
- Irwin RS, Erickson AD, Pratter MR, Corrao WM, Garrity FL, Myers JR et al. Prediction of tracheobronchial colonization in current cigarette smokers with chronic obstructive bronchitis. *J Infect Dis* 1982; 145:234-241.
- Bjerkestraud M, Digranes A, Schreiner A. Bacteriological findings in transtracheal aspirates from patients with chronic bronchitis and bronchiectasis. *Scand J Respir Dis* 1975; 56:201-207.
- Verrer L, Smart LM, George RB. Antibody coating and quantitative cultures of bacteria in sputum and bronchial brush specimens from patients with stable chronic bronchitis. *Chest* 1986; 90:534-536.
- Torres A, Celis R, Xaubet A, Puig de la Bellacasa J, Agustí C, González J et al. Distal airway flora colonizing populations of risk [resumen]. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:543.
- Haro M, Monso E, Ruiz J et al. Infección asintomática de vías respiratorias bajas en pacientes EPOC estables según el grado de obstrucción. *Arch Bronconeumol* 1992; 28 (Supl 1):43.
- Elmes PC, Fletcher CM, Dutton AAC. Prophylactic use of oxytetracycline for exacerbations of chronic bronchitis. *B Med J* 1957; 2:1.272-1.275.
- Berry DG, Fry J, Hindley CP, Hodsen JM, Horder EJ, Horder JP, et al. Exacerbations of chronic bronchitis treatment with oxytetracycline. *Lancet* 1960; 1:137-139.
- Elmes PC, King TKC, Langlands JHM, et al. Value of ampicillin in the hospital treatment of exacerbations of chronic bronchitis. *B Med J* 1965; 2:904-908.
- Pines A, Raafat H, Plucinski K, Greenfield JSB, Solari ME. Antibiotic regimens in severe and acute purulent exacerbations of chronic bronchitis. *B Med J* 1968; 2:735-738.
- Pines A, Raafat H, Greenfield JSB, Linsell WD, Solar ME. Antibiotic regimens in moderately ill patients with purulent exacerbations of chronic bronchitis. *Br J Dis Chest* 1972; 66:107-115.
- Petersen ES, Esmann V, Honche P, Munkmer C. A controlled study of the effect of treatment on chronic bronchitis: an evaluation using pulmonary function tests. *Acta Med Scand* 1967; 182:293-305.
- Nicotra MB, Rivera M, Awe RJ. Antibiotic therapy of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Ann Intern Med* 1982; 97:18-21.
- Manresa F, Blavia R, Martín R, Liñares J, Rodríguez B, Verdager R. Antibiotics for exacerbations of chronic bronchitis. *Lancet* 1987; 2:394-395.
- Jorgensen AF, Coolidge J, Pedersen PA, Petersen KP, Waldorff S, Widding E. Amoxicillin in treatment of acute uncomplicated exacerbations of chronic bronchitis. *Scand J Prim Health Care* 1992; 10:7-11.
- Bates JH. The role of infection during exacerbations of chronic bronchitis. *Ann Intern Med* 1982; 97:130-131.
- McLeod DT, Ahmad F, Capewell S, Croughan MJ, Calae MA, Seaton S. Increase in bronchopulmonary infection due to *Branhamella catarrhalis*. *B Med J* 1986; 292:1.103-1.105.
- Blasi F, Legnani D, Lombardo VM, et al. *Chlamydia pneumoniae* infection in acute exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 1993; 6:19-22.
- Torres A, El-Ebiary M. Relevance of *Chlamydia pneumoniae* in community-acquired respiratory infections. *Eur Respir J* 1993; 6:7-8.
- Hitt JA, Gerding DN. Sputum antimicrobial levels and clinical outcome in bronchitis. *Semin Respir Infect* 1991; 6:122-128.