

Tratamiento de la infección en la exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Revisión de las guías internacionales y nacionales

J. Ruiz Manzano

Jefe Clínico de Neumología. Profesor Asociado de Medicina. Servicio de Neumología. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona. España.

Introducción

La exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) está provocada, en la mayoría de los casos, por infecciones de tipo bacteriano. Los gérmenes comúnmente implicados son *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis*. En los enfermos más graves las seudomonas adquieren el máximo protagonismo. La conveniencia o no de tratamiento antibiótico en la exacerbación de la EPOC ha sido tema de discusión durante muchos años. Sin embargo, a partir del trabajo de Anthonisen¹ (1987), y sobre todo del metaanálisis de Saint² (1995), la mayoría de autores está a favor de su empleo, especialmente en los pacientes que cumplen, cuando menos, 2 de los denominados criterios de Anthonisen: aumento de la disnea, del volumen del esputo y de la purulencia. Un artículo del grupo de Anzueto, publicado recientemente, que comentaremos más adelante, también apoya de forma contundente el uso de antibióticos en la agudización de la EPOC.

Además de la elevada morbimortalidad y la gran repercusión social que comporta la EPOC, un aspecto no menos importante, y que ha sido bien evaluado por autores nacionales, son sus costes económicos³. Con relación a las exacerbaciones, la administración generalizada de antibióticos es uno de los factores que incrementa el gasto sanitario. Por otra parte, la utilización indiscriminada de antibióticos favorece el desarrollo de resistencias a éstos. Por todo ello, diversas sociedades médicas han elaborado guías con recomendaciones para optimizar el manejo de los pacientes con EPOC, incluido el tratamiento de las exacerbaciones.

Guías internacionales

En primer lugar, llevaré a cabo una revisión crítica de las guías internacionales, haciendo hincapié en el trata-

miento antibiótico de las agudizaciones. Para ello, he seleccionado las guías que considero las más importantes. Entre ellas están las de la sociedad europea⁴ (ERS 1995), la americana⁵ (ATS 1995), la británica⁶ (BTS 1997), la Guía Gold⁷ (2001) y las realizadas conjuntamente por el American College of Chest Physician y la American College of Physician^{8,9}. Estas últimas han sido publicadas en el año 2001.

Al analizar las diferentes guías internacionales publicadas, observamos que para el tratamiento de primera elección de las exacerbaciones de la EPOC, tanto la ERS como la ATS recomiendan el uso de amoxicilina o tetraciclina, y para los casos graves aconsejan emplear cefalosporinas. Estas recomendaciones son bastante coincidentes con las de la BTS, que también contempla la amoxicilina o la tetraciclina como primera opción, y las cefalosporinas o los macrólidos como segunda opción, si no se produce una respuesta clínica o bacteriológica.

La guía de consenso Gold⁷ es realmente una buena guía general, pero bastante limitada en lo que se refiere a la agudización infecciosa. A pesar de ello, es la primera, o una de las primeras, que introduce ya el término de resistencias locales a los antibióticos. Es una guía más moderna, del año 2001, y sus recomendaciones incluyen los antibióticos que cubren los microorganismos habituales en este tipo de infecciones, teniendo en cuenta el criterio de la sensibilidad local.

Finalmente, comentaré la guía conjunta del American College of Chest Physicians y de la Sociedad Americana de Medicina Interna^{8,9}. Esta guía aplica los criterios de la medicina basada en la evidencia y, por tanto, incluye estudios aleatorizados, controlados con placebo. En total se analizaron 11 artículos. De estos estudios se desprende, según los autores, que las tetraciclinas, el cotrimoxazol y la amoxicilina son los antibióticos que deben utilizarse, y que los antibióticos clásicos no son superiores a los nuevos. Sin embargo, el problema que nos encontramos para la aplicación de estas guías es que, actualmente, la sensibilidad de los gérmenes respecto a los antibióticos empleados ha variado considerablemente. Por ejemplo, en el estudio del grupo de Anzueto, publicado en Chest¹⁰, se introduce un análisis no

Correspondencia: Dr. J. Ruiz Manzano.
Servicio de Neumología. Hospital Germans Trias i Pujol.
Ctra. del Canyet, s/n. 08916 Badalona. Barcelona. España.
Correo electrónico: jruiz@separ.es

contemplado hasta entonces, acerca de las recaídas. En este análisis, sobre todo en las recaídas a los 15 días, los autores demuestran que con el uso de antibióticos se producen menos recaídas, excepto con la amoxicilina. Curiosamente, en los casos en que se administró amoxicilina el porcentaje de recaídas fue más elevado que en el grupo al que no se administró antibióticos (fig. 1). En un estudio propio, que comparaba el cotrimoxazol con la cefalosporina, los resultados fueron favorables y similares en ambos grupos¹¹.

A pesar de la evidencia demostrada en los trabajos expuestos, no cabe duda de que en la actualidad, si empleáramos amoxicilina o cotrimoxazol en nuestro medio, habida cuenta del alto porcentaje de resistencias a estos fármacos que tienen los gérmenes habituales, el fracaso estaría garantizado.

Como conclusión del análisis de las diferentes guías internacionales podemos afirmar que se trata de recomendaciones de tipo general y que abordan muy someramente el tema de la agudización infecciosa de la EPOC. Además, la mayoría de ellas están anticuadas y no tienen en cuenta el estado de las resistencias bacteriológicas actuales, por lo que su aplicabilidad es limitada.

Guías nacionales

No comentaré la normativa SEPAR para el diagnóstico y el tratamiento de la EPOC¹², por tratarse de una guía general y porque el tema de las agudizaciones se contempla en la guía realizada, conjuntamente con la Sociedad Española de Quimioterapia y la SEMFYC¹³, revisada en diciembre de 2002¹⁴. La otra guía que incluye es la de la Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT) y representantes de SEPAR¹⁵, que aunque de carácter internacional, es una guía conjunta en la que participó la SEPAR, por lo que me ha parecido oportuno situarla entre las recomendaciones nacionales.

Siempre se debe tener en cuenta que el grado de gravedad de la exacerbación es un factor que puede predecir la etiología. Por ejemplo, cuanto mayor es la gravedad, mayor es la posibilidad de que el agente causal sea

Pseudomona aeruginosa. También *H. influenzae* puede estar implicado en los casos de mayor gravedad, mientras que *S. pneumoniae* aparece en procesos más moderados y leves.

La Guía SEPAR-SEQ-SEMFyC¹³ es seguramente la más completa y específica para el tratamiento de la exacerbación de la EPOC. La elección de la pauta antibiótica se hace de forma empírica pero teniendo en cuenta una serie de factores:

1. La gravedad de la EPOC, que viene establecida por la determinación del FEV₁.
2. La edad del paciente (mayor o menor de 65 años).
3. La presencia de comorbilidad (diabetes mellitus, cirrosis hepática, insuficiencia renal, cardiopatía crónica...).
4. El riesgo de participación de *P. aeruginosa* en la exacerbación, que se establece cuando se han administrado al paciente más de 4 ciclos de tratamiento antibiótico en el año previo.

En estas recomendaciones podríamos dividir a los pacientes en 3 grupos:

– Pacientes menores de 65 años, sin comorbilidad. Los gérmenes que vamos a observar en la mayoría de los casos serán *H. influenzae*, *S. pneumoniae* y *M. catarrhalis*.

– Pacientes con EPOC moderada-grave, sin riesgo de infección por *P. aeruginosa*, es decir, con menos de 4 ciclos de tratamiento antibiótico previo durante un año. Es de presumir que los gérmenes son los mismos que en los casos leves, pero a estos debe añadirse *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*.

– Pacientes con EPOC moderada-grave con riesgo por *P. aeruginosa*, es decir, los que han recibido más de 4 ciclos de tratamiento durante un año. En este caso se toma como probable la infección por *P. Aeruginosa* (tabla I).

Una vez definidos los 3 grupos, las recomendaciones sobre el tratamiento serían las siguientes (tabla II):

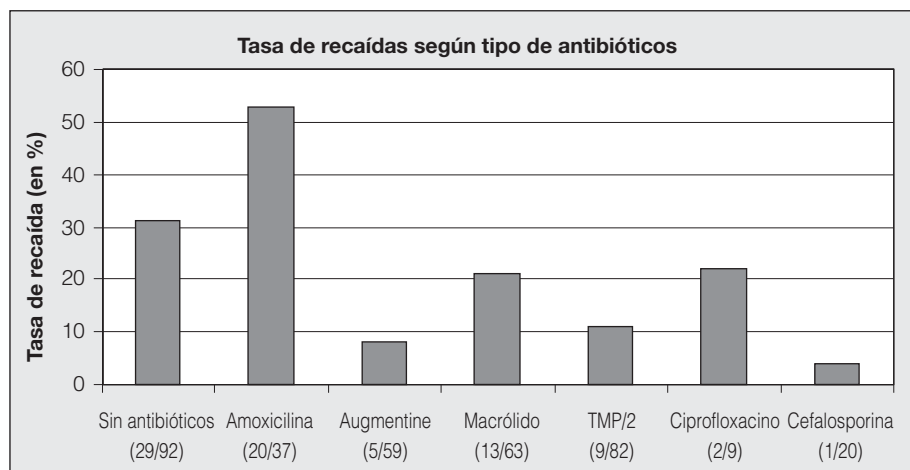


Fig.1. Tasa de recaídas según el tipo de antibiótico. (Modificado de Adams et al¹⁰.)

TABLA I
Clasificación de las exacerbaciones de la EPOC en relación con los microorganismos más probables

Grupo	Definición	Características	Mecanismos más probables
I	EPOC leve en pacientes < 65 años y sin comorbilidad		<i>H. Influenzae</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>M. catarrhalis</i>
IIa	EPOC moderada o grave sin riesgo de infección por <i>P. aeruginosa</i>	≤ 4 ciclos de tratamiento antibiótico en el último año	Como grupo I + enterobacterias (<i>K. pneumoniae</i> , <i>E. Coli</i>)
IIb	EPOC moderada o grave con riesgo de infección por <i>P. aeruginosa</i>	> 4 ciclos de tratamiento antibiótico en el último año	Como grupo IIa <i>P. aeruginosa</i>

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
Modificado de Álvarez F et al¹³.

TABLA II
Pautas de tratamiento antibiótico empírico de las exacerbaciones de la EPOC

Grupo		Tratamiento oral	Tratamiento parenteral
I	EPOC leve en pacientes < 65 años y sin comorbilidad	Amoxicilina-clavulánico, levofloxacino, moxifloxacino, azitromicina, telitromicina	
IIa	EPOC moderada o grave sin riesgo de infección por <i>P. aeruginosa</i>	Amoxicilina-clavulánico, levofloxacino, moxifloxacino, telitromicina	Amoxicilina-clavulánico, levofloxacino, cefalosporina de tercera o cuarta generación
IIb	EPOC moderada o grave con riesgo de infección por <i>P. aeruginosa</i>	Ciprofloxacino o levofloxacino (tratamiento elegido según el antibiograma)	Betalactámico parenteral con actividad frente a <i>P. aeruginosa</i>

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
Modificada de Álvarez F et al¹³.

– En el primer grupo, el tratamiento a aplicar sería amoxicilina-clavulánico, levofloxacino o moxifloxacino. Se hace mención a los macrólidos, en concreto azitromicina o claritromicina, en el caso de que no pueda contarse con quinolonas o betalactámicos, habida cuenta de la tasa elevada de resistencias a estos antimicrobianos. En el segundo consenso se ha añadido a este grupo la telitromicina, un cetólido de reciente introducción que carece de resistencias frente a los gérmenes que habitualmente afectan al grupo.

– Por lo que se refiere a la EPOC moderada o grave, sin riesgo de infección por *P. aeruginosa*, las propuestas serían amoxicilina-clavulánico, levofloxacino o moxifloxacino. Según el segundo documento de consenso, aquí también se podría emplear telitromicina.

– En el tercer grupo, en el que hay riesgo de infección por *P. aeruginosa*, el tratamiento sería una quinolona activa frente a *Pseudomona*, en concreto ciprofloxacino, pero con la connotación de que en nuestro país hasta un 30% de aislamientos de *P. aeruginosa* son resistentes a este antibiótico. En caso de disponer de un estudio mediante antibiograma que confirme la resistencia, se debería utilizar un tratamiento alternativo basado en betalactámicos con actividad frente a *seudomonas*, cefepima, piperacilina-tazobactam, imipenem o meropenem, solo o asociado con un aminoglucósido (tobramicina o amikacina) durante los primeros 3-5 días. En este grupo, por tanto, siempre es obligado realizar un cultivo de esputo y su antibiograma correspondiente para adaptar el antibiótico a los resultados. En la revisión del primer consenso¹⁴ se ha añadido a este grupo

levofloxacino, basándose en los parámetros farmacodinámicos de este fármaco frente a *P. aeruginosa*, que son superponibles a los de ciprofloxacino (el área bajo la curva por encima de la CMI) y en que la FDA ha aprobado su administración, en pacientes con sospecha de infección respiratoria por *seudomonas*.

Las recomendaciones de la ALAT y la SEPAR son bastante semejantes¹⁵. En la EPOC leve la decisión que tomó este comité fue utilizar cefalosporinas de segunda generación (cefuroxima axetil), teniendo en cuenta que el ámbito de aplicación era en países de Latinoamérica. Los nuevos macrólidos serían también una alternativa. En el caso de la EPOC moderada, se utilizarían betalactámicos, evidentemente con un inhibidor de las betalactamasas, y las nuevas quinolonas con actividad frente a neumococo. Finalmente, la EPOC grave es prácticamente superponible al primer consenso de la SEPAR: ciprofloxacino si se sospecha *Pseudomona*, quinolonas activas frente a neumococo, y betalactámico más inhibidor de betalactamasas (si hay alergia a las quinolonas). En caso de precisar la vía parenteral, los antibióticos recomendados son los mismos del consenso SEPAR.

En relación con la duración del tratamiento, se acordó que la media debía ser de 7-10 días, de 3-5 días si utilizamos azitromicina y de 5 días si prescribimos telitromicina. Con las nuevas quinolonas se ha comprobado que con 5 días de tratamiento se obtiene una eficacia similar a la obtenida con 10 días de amoxicilina-clavulánico.

En conclusión, creemos que las guías nacionales son más completas y actualizadas. La administración de antibióticos en la exacerbación de la EPOC es recomendable y adecuada, en especial en los pacientes con EPOC moderada y grave. El tratamiento antibiótico debe estar enfocado de acuerdo con la prevalencia de los microorganismos causantes y el patrón de sensibilidad de los antibióticos. Para el tratamiento empírico de las exacerbaciones de la EPOC es útil su estratificación en 3 grupos, basándose en la alteración del FEV₁: leve, moderada y grave.

BIBLIOGRAFÍA

1. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CPW, Hersfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987;106:196-204.
2. Saint S, Bent S, Vittinghoff E, Grady D. Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a meta-analysis. *JAMA* 1995;273:957-60.
3. Miravittles M. Evaluación económica en la EPOC. *Arch Bronconeumol* 2001;37(Supl 3):38-42.
4. Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, Paoletti P, Gibson J, Howard P, et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J* 1995;8:1398-420.
5. Celli BR, Snider GL, Heffner J, Tiej B, Ziment I, Make B, et al. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:77S-120S.
6. BTS Guidelines for the Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Thorax* 1997;57(Suppl 5):1-28.
7. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PMA, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease: NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1256-76.
8. McCrory DC, Brown C, Gelfand SE, Bach PB. Management of Acute Exacerbations of COPD. A summary and appraisal of published evidence. *Chest* 2001;119:1190-209.
9. Snow V, Steven Lascher DVM, Mottour-Pilson C, for the Joint Expert Panel on Chronic Obstructive Pulmonary Disease of the American College of Chest Physicians and the American College of Physicians-American Society of Internal Medicine. Evidence Base for Management of Acute Exacerbations of COPD. Clinical Practice Guideline (I). *Chest* 2001;119:1189.
10. Adams SG, Melo J, Luther M, Anzueto A. Antibiotics are associated with lower relapse rates in outpatients with acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000;117:1345.
11. Ruiz J, García J, Martínez ML, Navarro A, Cuatrecasas JM, Morera J. Treatment and exacerbation chronic bronchitis. A comparative double-blind study with cotrimoxazole and cefradaxil. *Int J Clin Pharm Res* 1984;5:335-59.
12. Barberá JA, Peces-Barba G, Agustí AGN, Izquierdo JL, Monsó E, Montemayor T, et al. Guía clínica para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol* 2001;37:297-316.
13. Álvarez F, Bouza E, García-Rodríguez JA, Mayer MA, Mensa J, Monso E, et al. Uso de antimicrobianos en la exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol* 2002;38:81-9.
14. Álvarez F, Bouza E, García-Rodríguez JA, Mensa J, Monso E, Picazo JJ, et al. Segundo consenso sobre el uso de antimicrobianos en la exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Rev Esp Quimioterap* 2002;15:375-85.
15. Grupo de trabajo ALAT. Recomendaciones ALAT sobre la exacerbación de la EPOC. *Arch Bronconeumol* 2001;37:349-57.