

Eficacia clínica del moxifloxacino en el tratamiento de las agudizaciones de la bronquitis crónica. Revisión sistemática y metaanálisis

Marc Miravittles^a, Jesús Molina^b y Max Brosa^c

^aServei de Pneumologia. Institut Clínic del Tòrax (IDIBAPS). Hospital Clínic. Barcelona. España.

^bCentro de Salud Francia. Fuenlabrada. Madrid. España.

^cOblikue Consulting. Barcelona. España.

OBJETIVO: Debido a que los ensayos clínicos de eficacia de los nuevos antibióticos en las agudizaciones de la bronquitis crónica se han diseñado para demostrar equivalencia, no conocemos las ventajas que pueden aportar los nuevos fármacos con mayor actividad bactericida. Mediante un análisis sistemático y un metaanálisis de ensayos publicados se pretende comparar la eficacia clínica del moxifloxacino con la de otros antibióticos utilizados habitualmente en esta indicación.

MÉTODOS: Se ha realizado una búsqueda electrónica y manual de ensayos clínicos que comparen el moxifloxacino con antibióticos de referencia para las agudizaciones de la bronquitis crónica desde enero de 1997 hasta julio de 2005. Después de verificar su adecuado diseño, se ha elaborado un metaanálisis de sus resultados clínicos.

RESULTADOS: Se identificaron 45 trabajos, de los que 9 cumplían los criterios de inclusión. Cinco eran aleatorizados y doble ciego, y 4 aleatorizados y abiertos. En total, reunieron a 3.905 pacientes. Globalmente, la diferencia media estandarizada en tasa de éxito clínico fue del 1,5% (intervalo de confianza del 95%, del -0,4 al 3,4%). La tasa de erradicación bacteriológica con comparadores osciló entre el 68,4 y el 96%, y con moxifloxacino entre el 87,7 y el 96%. No se observaron diferencias en las tasas de pérdidas entre los grupos de tratamiento en ningún estudio.

CONCLUSIONES: A pesar de tratarse de ensayos destinados a demostrar equivalencia, el metaanálisis realizado muestra una tendencia a la superioridad en la tasa de éxito clínico con moxifloxacino respecto a los comparadores.

Palabras clave: Moxifloxacino. Agudizaciones. Bronquitis crónica. Antibióticos. Metaanálisis.

Clinical Efficacy of Moxifloxacin in the Treatment of Exacerbations of Chronic Bronchitis: a Systematic Review and Meta-Analysis

OBJECTIVE: As the research undertaken to date on the efficacy of the new antibiotics in the treatment of exacerbations of chronic bronchitis has taken the form of trials designed to demonstrate equivalence, we have no data on the advantages associated with the use of these new drugs with greater bactericidal activity. Our objective was to compare the clinical efficacy of moxifloxacin to that of the antibiotic regimens routinely used to treat such exacerbations by a systematic review of the literature and a meta-analysis.

METHODS: A manual and electronic search was performed to identify all clinical trials carried out between January 1997 and July 2005 to compare moxifloxacin and the antibiotics that are currently the first line treatment for exacerbations of chronic bronchitis. Once it had been established that the designs of the trials included were acceptable, a meta-analysis of clinical outcomes was performed.

RESULTS: Of the 45 studies identified, 9 met the inclusion criteria. Of these, 5 were double-blind randomized trials and 4 were randomized open trials. The 9 trials comprised a total of 3905 patients. The aggregate standardized mean difference in clinical success rate was 1.5% (95% confidence interval, -0.4 to 3.4%). Bacterial eradication rates ranged from 68.4% to 96% for the standard regimens, and from 87.7% to 96% for moxifloxacin. No intergroup differences in the percentages of patients lost to follow-up were observed in any of the studies.

CONCLUSIONS: Although the trials reviewed were designed to demonstrate equivalence, meta-analysis revealed that the clinical success rate achieved with moxifloxacin tended to be higher than that obtained in the groups that received standard antibiotic treatment.

Key words: Moxifloxacin. Exacerbations. Chronic bronchitis. Antibiotics. Meta-analysis.

El presente trabajo ha sido financiado por Laboratorios Esteve S.A.

Correspondencia: Dr. M. Miravittles.
Servei de Pneumologia. Institut Clínic del Tòrax. Hospital Clínic.
Villarroel, 170 (UVIR, esc. 2, planta 3). 08036 Barcelona. España.
Correo electrónico: marc@clinic.ub.es

Recibido: 25-10-2005; aceptado para su publicación: 16-5-2006.

Introducción

Las agudizaciones de la bronquitis crónica constituyen una de las causas más frecuentes de demanda sanitaria, tanto en atención primaria como en urgencias hospitalarias¹. La atención a las agudizaciones de la bronquitis crónica genera unos costes sanitarios directos muy im-

portantes^{2,3}. El coste medio directo ocasionado por las agudizaciones tratadas ambulatoriamente se ha calculado en 146 €⁴, aunque los pacientes graves pueden generar un coste medio por hospitalizaciones de más de 1.200 €⁵.

A pesar de que no todas las agudizaciones son de etiología bacteriana, se ha observado que hasta un 90% se tratan con antibióticos¹. En general, se considera que el tratamiento antibiótico está indicado de forma empírica cuando la agudización presenta al menos 2 de los llamados “síntomas cardinales”: incremento de la disnea, de la cantidad de la expectoración y de su purulencia; son las llamadas agudizaciones tipos I y II de Anthonisen⁶. Aunque la validez de los criterios de Anthonisen para instaurar un tratamiento antibiótico se ha demostrado en pacientes con obstrucción bronquial crónica de carácter moderado o grave⁶, la mayoría de los ensayos clínicos con antibióticos utilizan dichos criterios en pacientes con bronquitis crónica de cualquier grado de gravedad⁷.

La incorporación de nuevos antibióticos para las agudizaciones de la bronquitis crónica ha venido acompañada de múltiples estudios comparativos de diseño diferente, pero siempre con el objetivo de demostrar “no inferioridad”. Nos encontramos con la paradoja de que los nuevos fármacos, que presentan ventajas *in vitro*, como su espectro más adecuado y una mayor capacidad bactericida, aparecen como equivalentes a las alternativas terapéuticas preexistentes en los resultados de los ensayos clínicos. Esto viene motivado por las exigencias de las agencias reguladoras, que demandan a las compañías farmacéuticas únicamente la demostración de que su nuevo antibiótico es seguro y equivalente en eficacia a las opciones existentes. Lamentablemente, la demostración de equivalencia no ayuda al clínico en su decisión de cuándo y cómo utilizar el nuevo antibiótico en sustitución de las opciones previas⁷.

Éste es el caso del moxifloxacino, una 8-metoxifluoroquinolona de administración oral en dosis única diaria de 400 mg, que ha demostrado ser al menos tan eficaz clínicamente como sus comparadores en el tratamiento de las agudizaciones de la bronquitis crónica con administración de pautas cortas de 5 días⁸. El objetivo de este trabajo es comprobar si es posible detectar la superioridad clínica del moxifloxacino frente a sus antibióticos comparadores a partir de una revisión sistemática de los ensayos clínicos diseñados originalmente para demostrar equivalencia.

Métodos

Búsqueda de artículos relevantes

Para la realización de la revisión sistemática se hizo una búsqueda de artículos relevantes, publicados entre el 1 de enero de 1997 y julio de 2005, sobre la eficacia clínica del moxifloxacino en pacientes con agudizaciones de la bronquitis crónica. Para ello se utilizó la base PubMed, con la palabra clave *moxifloxacin* combinada alternativamente con *chronic bronchitis*, *COPD*, *exacerbation* y *clinical trial*. La búsqueda electrónica se complementó con la revisión de las referencias de los artículos seleccionados para identificar estudios adicionales que pudieran no haberse detectado en la búsqueda inicial.

También se solicitó información a la compañía que ha desarrollado la molécula (Bayer Healthcare S.A., Barcelona, España) sobre resultados de ensayos que pudieran no estar publicados. La búsqueda comprendía trabajos publicados a partir de enero de 1997, por ser la fecha aproximada en que se inició la fase 3 de desarrollo clínico del moxifloxacino.

Selección de artículos y obtención de los datos

El objetivo de esta revisión sistemática fue comparar la eficacia clínica del moxifloxacino frente a antibióticos comparadores utilizados en pacientes con agudización de la bronquitis crónica. La variable de evaluación elegida fue la curación clínica o el éxito clínico, definidos como tales en cada uno de los ensayos clínicos. El resultado clínico se evaluó en la visita de prueba de curación, que generalmente se realizaba a los 7-10 días de la finalización del tratamiento. En algún trabajo dicha visita tuvo lugar a los 10-14 días del inicio del tratamiento.

Se incluyeron en el metaanálisis todos los estudios que cumplieron los siguientes criterios de inclusión: a) estudios que analizaran la eficacia clínica del moxifloxacino frente a otro antibiótico en pacientes con agudizaciones de la bronquitis crónica; b) asignación aleatoria a cada grupo de tratamiento, y c) existencia de resultados de curación o éxito clínico en la visita de prueba de curación.

De cada estudio identificado se obtuvo la siguiente información: diseño del estudio, elección de comparadores, dosis y duración del tratamiento, características basales de los participantes (edad, función pulmonar, uso concomitante de corticoides orales y comorbilidad), así como eficacia clínica y número de abandonos del tratamiento. Cualquier duda sobre los datos obtenidos se solucionaba por consenso entre los autores.

Se ha utilizado la definición de bronquitis crónica proporcionada por cada estudio. De forma consistente se definía como la presencia de tos con expectoración durante al menos 3 meses al año en 2 años consecutivos. En el caso de la agudización, las definiciones fueron más variadas, pero de forma consistente se consideraban para su inclusión los pacientes que presentaban combinaciones de los síntomas clave de las agudizaciones: incremento de la disnea, de la cantidad de la expectoración o de su purulencia, acompañados o no de síntomas menores. Todos los estudios consideraban para su inclusión las agudizaciones del tipo I de Anthonisen y, en algunos trabajos, también las tipos II o III si presentaban al menos incremento de la purulencia del esputo.

Análisis estadístico

Se utilizaron métodos estándar para la estimación del tamaño del efecto de los tratamientos mediante metaanálisis. Los resultados de la variable principal dicotómica de los estudios se expresaron como reducción absoluta del riesgo de no curación con su intervalo de confianza del 95%. Para los análisis se utilizó el programa Comprehensive Meta-analysis 1.0.23 (www.Meta-analysis.com), y se eligió el modelo de efectos aleatorios para la obtención del valor agregado de la tasa de éxitos clínicos como medida del efecto del moxifloxacino frente a los comparadores. El modelo de efectos aleatorios se eligió por ser más conservador y debido a la eventual variación existente tanto dentro de los estudios como entre ellos, provocada por los distintos tratamientos comparadores utilizados en los estudios incluidos y las características de los pacientes en cada uno de ellos. Dado que finalmente no se observó heterogeneidad entre los trabajos, se utilizó también el método de efectos fijos, con resultados similares. Se empleó el test de la χ^2 para medir la heterogeneidad, considerando estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

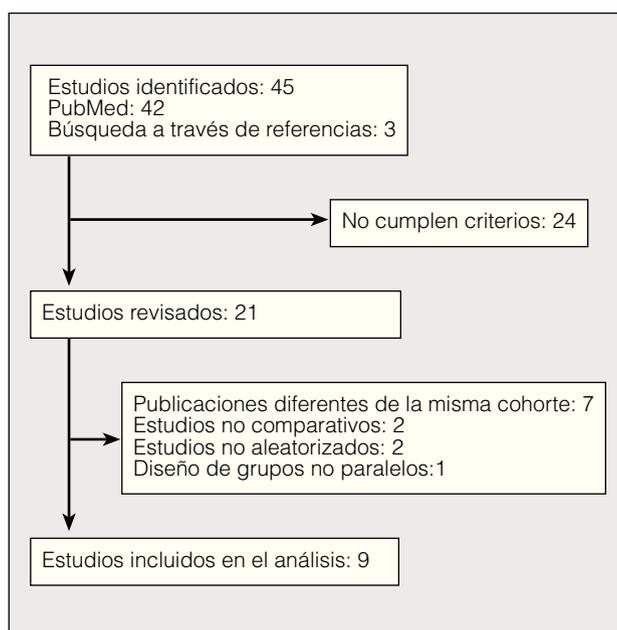


Fig. 1. Proceso de selección del estudio.

Resultados

Estudios seleccionados

En la figura 1 se presenta un resumen de la estrategia de búsqueda. Con la búsqueda original se localizaron 45 trabajos. Se revisaron los resúmenes de estos artículos, de los que se obtuvieron 21 para su revisión detallada. Los 24 restantes eran artículos de revisión o cartas al director, o bien trataban de infecciones distintas de las agudizaciones de la bronquitis crónica. De la selección obtenida, se excluyeron 12 estudios por las siguientes razones: 7 trabajos eran publicaciones distintas de las mismas cohortes⁹⁻¹⁵; 2 no eran estudios comparativos^{16,17}; otros 2 no tenían asignación aleatoria de tratamientos^{18,19}, y en uno los grupos no eran paralelos²⁰. El proceso final dejó 9 estudios para el análisis, de los que 5 eran de diseño aleatorizado y doble ciego²¹⁻²⁵, y 4 aleatorizados y abiertos²⁶⁻²⁹. Todos los estudios clínicos obtenidos se habían diseñado para probar la no inferioridad del moxifloxacino frente a los antibióticos de comparación.

Características de los pacientes

Los datos más relevantes de las poblaciones incluídas en cada uno de los estudios seleccionados se presentan en la tabla I. Todos los estudios incluyeron a pacientes con bronquitis crónica según la definición internacionalmente aceptada de tos productiva durante al menos 3 meses al año en 2 años consecutivos. Para el diagnóstico de agudización de probable etiología infecciosa, 3 trabajos utilizaron como criterio de inclusión agudizaciones de tipos I, II o III de Anthonisen, pero al menos con demostración de incremento de la purulencia del esputo^{23,24,27}; en un caso además se requería el aislamiento de un patógeno respiratorio en una muestra de esputo de buena calidad²². Otros 4 estudios incluyeron a pacientes con agudizaciones de tipos I y II^{21,26,28,29}, y el estudio restante incluyó solamente a pacientes con agudizaciones de tipo I²⁵. El número de pacientes por estudio osciló entre 153²⁶ y 649²¹. Todos los estudios incluyeron a pacientes a partir de los 18 años, excepto el de Wilson et al²⁵, que estableció la edad mínima en 45 años. La edad media de los pacientes incluídos oscilaba entre los 52 y los 69 años. Sólo se recogieron datos de función pulmonar en 2 estudios. Uno de ellos establecía como criterio de inclusión un volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) inferior al 85% del predicho²⁵. El segundo estudio no establecía ningún punto de corte de función pulmonar como criterio de inclusión, pero describía que un 82,3% de los pacientes incluídos tenía un FEV₁ inferior al 75% del teórico²⁶. Cuatro estudios aportaron información sobre la presencia de comorbilidad cardiopulmonar^{21,25,26,28}, aunque en ningún caso detallaban con precisión qué procesos se incluían bajo tal definición.

Resultados clínicos y microbiológicos de los estudios

Los resultados clínicos y microbiológicos de los estudios se recogen en la tabla II. La clase de antibióticos elegida con mayor frecuencia como comparador fueron los macrólidos: claritromicina y azitromicina^{21-23,27}. En 2 estudios se utilizó amoxicilina-ácido clavulánico^{26,28}; en otros 2, levofloxacino²⁴ y ceftriaxona²⁹, respectivamente, y otro estudio utilizó 3 comparadores: amoxicilina, cefuroxima y claritromicina²⁵. En 4 estudios se recogió la frecuencia de utilización de corticoides orales, que osciló entre el 6 y el 58%, pero sin diferencias entre los

TABLA I
Datos más relevantes de los estudios seleccionados

Autores	Diseño	N.º de pacientes (total)	Edad media (años)	FEV ₁ % medio	Comorbilidad cardiopulmonar
Starakis et al ²⁶	Abierto	153	60,3	82,3% con FEV ₁ < 75%	2,6%
Wilson et al ²¹	Doble ciego	750	60	NC	8%
Chodosh et al ²²	Doble ciego	936	55	NC	NC
Kreis et al ²⁷	Abierto	401	55	NC	NC
DeAbate et al ²³	Doble ciego	464	55	NC	NC
Hautamaki et al ²⁴	Doble ciego	461	52	NC	NC
Schaberg et al ²⁸	Abierto	577	60	NC	70%
Grassi et al ²⁹	Abierto	476	69,4	NC	NC
Wilson et al ²⁵	Doble ciego	733	63	54%	14%

FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; NC: no comunicado.

TABLA II
Resultados clínicos de los estudios seleccionados

Autores	Tratamientos	Dosis	N.º de pacientes	CO	Éxito clínico	Éxito bacteriológico	Pérdidas
Starakis et al ²⁶	Moxifloxacino	400 mg/día, 5 días	79	NC	88,6%	90,9%	1
	Amoxicilina-clavulánico	625 mg/8 h, 7 días	74	NC	89,2%	70%	2
Wilson et al ²¹	Moxifloxacino	400 mg/día, 5 días	322	NC	89,1%	91,3%	23
	Claritromicina	500 mg/12 h, 7 días	327	NC	88,4%	68,4%	14
Chodosh et al ²²	Moxifloxacino	400 mg/día, 5 días	143	22%	89%		13
	Claritromicina	500 mg/12 h, 10 días	129	19%	95%	76%	18
Kreis et al ²⁷	Moxifloxacino	400 mg/día, 5 días	201	NC	85%	NC	10
	Azitromicina	500 mg/día, 1 día + 250 mg/día, 4 días	198	NC	81%	NC	12
DeAbate et al ²³	Moxifloxacino	400 mg/día, 5 días	221	NC	88%	89%	6
	Azitromicina	500 mg/día, 1 día + 250 mg/día 4 días	243	NC	88%	86%	7
Hautamaki et al ²⁴	Moxifloxacino	400 mg/día, 5 días	227	9%	93%	96%	11
	Levofloxacino	500 mg/día, 7 días	234	6%	94%	96%	7
Schaberg et al ²⁸	Moxifloxacino	400 mg/día, 5 días	261	NC	96,2%	87,7%	7
	Amoxicilina-clavulánico	625 mg/8 h, 7 días	251	NC	91,6%	89,6%	10
Grassi et al ²⁹	Moxifloxacino	400 mg/día, 5 días	213	56,7%	90,6%	91,7%	28
	Ceftriaxona	1 g/día i.m., 7 días	210	58,3%	89%	93,3%	25
Wilson et al ²⁵	Moxifloxacino	400 mg/día, 5 días	274	34%	69,7%	91,5%	3
	Varios*		298	38%	62,1%	81%	3

CO: corticoides orales; i.m.: intramuscular; NC: no comunicado.

*Los comparadores fueron amoxicilina (500 mg/8 h), claritromicina (500 mg/12 h) o cefuroxima (250 mg/12 h), todos durante 7 días.

TABLA III
Éxito clínico en los subgrupos de pacientes con diversos factores de riesgo en los estudios en que se analizó

Factor de riesgo	Moxifloxacino	Comparador/es	p
Edad > 60 años	46/51 (90,1%)	47/52 (90,4%)	1,00 ^a
	167/184 (90,8%)	161/181 (89,0%)	0,081 ^b
	145/152 (95,4%)	122/137 (89,1%)	0,048 ^c
> 3 agudizaciones año previo	36/42 (85,7%)	30/35 (85,7%)	1,00 ^a
	138/160 (86,3%)	136/160 (85,0%)	0,043 ^b
	111/118 (84,1%)	103/110 (83,6%)	NS ^c
Comorbilidad cardiopulmonar	22/26 (84,6%)	15/19 (78,9%)	0,74 ^a
	21/25 (84,0%)	19/28 (67,9%)	0,010 ^b
	192/202 (95%)	166/185 (89,7%)	0,054 ^c
Uso concomitante de corticoides orales	33/38 (86,8%)	28/32 (87,5%)	1,00 ^a
	140/160 (87,5%)	105/128 (82%)	0,027 ^b
	48/50 (96%)	37/44 (84,1%)	NS ^c
FEV ₁ % < 50%	70/119 (58,8%)	69/130 (53,1%)	0,36 ^d
	66/69 (95,6%)	67/69 (97,1%)	NS ^c

FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; NS: diferencias no significativas (valores de p no aportados en la publicación original).

^aStarakis et al²⁶; ^bWilson et al²¹; ^cSchaberg et al²⁸; ^dWilson et al²⁵.

grupos de tratamiento en ningún caso. Tampoco hubo diferencias significativas en ningún estudio entre las tasas de pérdidas de los diferentes tratamientos.

Resultados clínicos en pacientes de riesgo

Cuatro de los estudios incluidos analizaron los resultados clínicos de los pacientes según la presencia o no de diversos factores de riesgo de fracaso terapéutico^{21,25,26,28} (tabla III). En el de Starakis et al²⁶ el tamaño muestral reducido no permitió observar diferencias de éxito clínico entre grupos de tratamiento en ninguno de los subgrupos de riesgo. En el de Schaberg et al²⁸, frente a amoxicilina-ácido clavulánico, los pacientes con una edad mayor de 60 años presentaron una mejor tasa de curación con moxifloxacino (p = 0,048), así como una tendencia a un mejor resultado con este tratamiento entre aquéllos con cormorbilidad cardiopulmonar (p =

0,054). En el estudio de Wilson et al²¹, los pacientes que tomaron de forma concomitante corticoides orales presentaron una mejor tasa de éxito clínico con moxifloxacino comparado con claritromicina (un 87,5 frente a un 82%; p = 0,027). Al analizar los resultados del trabajo de Wilson et al²⁵ estratificados por el uso de corticoides orales, inhalados o ambos, no se observaron diferencias significativas en las tasas de curación entre moxifloxacino y los comparadores.

Resultados del metaanálisis

Todos los trabajos analizados concluyeron que el tratamiento con moxifloxacino era "al menos tan eficaz" como el tratamiento comparador. La única excepción fue el estudio de Wilson et al²⁵, que, a pesar de estar diseñado también para demostrar equivalencia, obtuvo una tasa de curación clínica significativamente superior

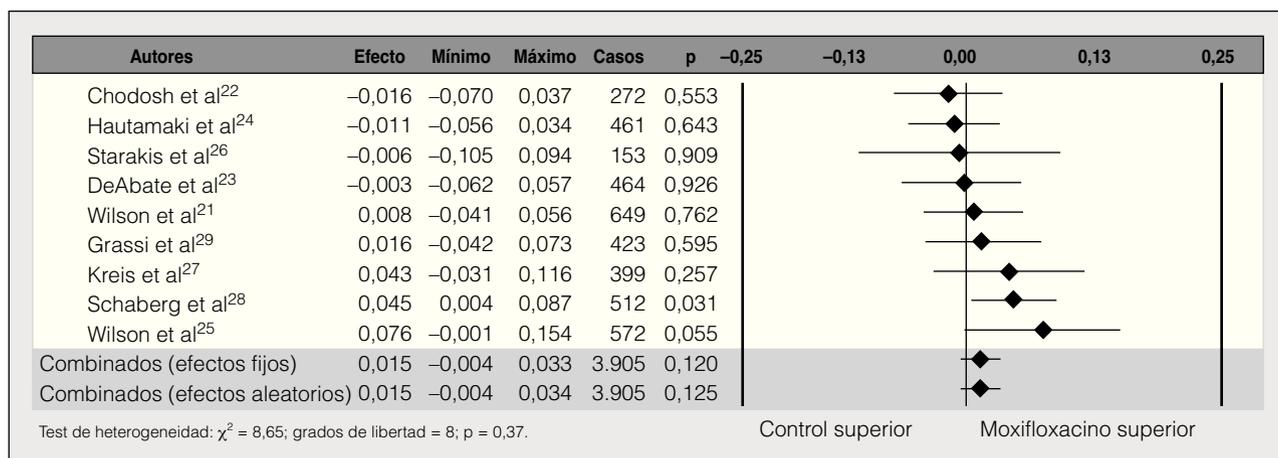


Fig. 2. Resultados del metaanálisis.

para moxifloxacino respecto a los comparadores (un 69,7 frente al 62,1%; intervalo de confianza del 95%, 0,3-15,6%).

Los resultados agregados de los 9 estudios ($n = 3.905$) mostraron que el moxifloxacino presenta un incremento en la tasa de éxito agregada del 1,5% (intervalo de confianza del 95%, del -0,4 al 3,4%) no significativa utilizando el modelo de efectos aleatorios, pero que marca una clara tendencia favorable al moxifloxacino (fig. 2).

Discusión

Los resultados obtenidos en esta revisión sistemática muestran una tendencia no significativa hacia un mejor resultado clínico en el tratamiento de las agudizaciones de la bronquitis crónica con moxifloxacino en comparación con otros antibióticos utilizados de forma habitual. Es de destacar la observación de esta tendencia, ya que los ensayos clínicos incluidos estaban diseñados para demostrar equivalencia clínica. A fin de poner los resultados en contexto podemos compararlos con los obtenidos en revisiones sistemáticas de la eficacia de los corticoides inhalados para frenar el deterioro de la función pulmonar en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). En este caso, las revisiones publicadas de múltiples ensayos, diseñados en este caso para mostrar superioridad, han obtenido resultados contradictorios^{30,31}. Solamente uno de los estudios incluía a pacientes con EPOC demostrada por función pulmonar²⁵, por lo que los resultados no son extrapolables a la potencial eficacia en pacientes con agudizaciones de la EPOC. No obstante, el análisis detenido de los estudios incluidos en nuestra revisión apuntaría a un mayor efecto del moxifloxacino en pacientes con algún factor de riesgo de fracaso, ya que el mayor efecto se observó en el estudio que incluyó a más pacientes con comorbilidad, con un límite de edad superior y con peor función pulmonar²⁵. Sin embargo, el diseño de la mayoría de los ensayos clínicos, que permite la inclusión de una mayoría de pacientes leves sin factores de riesgo, comporta en muchas ocasiones unos resultados equivalentes entre diferentes opciones antibióticas⁷. Los resultados obteni-

dos en el subanálisis de algunos de los ensayos clínicos sustentan esta idea. En el estudio de Schaberg et al²⁸ los pacientes mayores de 60 años tuvieron una tasa de fracaso mayor con amoxicilina-ácido clavulánico que con moxifloxacino ($p = 0,048$). En el estudio de Wilson et al²¹, los que presentaban enfermedad cardiopulmonar concomitante tuvieron una tasa mayor de curación con moxifloxacino comparado con claritromicina (un 84 frente a un 67,9%; $p = 0,01$).

Estos resultados, junto a la observación de que los pacientes con agudizaciones de tipo I eran, a su vez, los que presentaban un mayor riesgo de recaída en los 6 meses posteriores al episodio y de que en ellos el moxifloxacino mostró una tendencia no significativa a prevenir la recurrencia²⁹, impulsaron el diseño de una nueva generación de ensayos clínicos, todavía con el objetivo de mostrar equivalencia, pero en pacientes de mayor riesgo. Otro avance fundamental ha sido el seguimiento de los pacientes para demostrar efectos sobre el tiempo libre de agudización, como consecuencia de la mayor actividad bactericida y esterilizante sobre la infección bronquial que comporta una prolongación del tiempo hasta la recolonización y la nueva agudización^{32,33}. Ha sido al incluir a pacientes más graves cuando ha sido posible observar diferencias entre las quinolonas y los comparadores^{25,34}, pero, cuando se aplica el mismo tipo de diseño con pacientes leves, sigue siendo imposible demostrar diferencias significativas entre quinolonas y macrólidos³⁵. Junto a la disminución de la tasa de fracaso clínico, la prevención de las recaídas debe ser el objetivo primordial del tratamiento antibiótico de las agudizaciones³³; de esta manera se puede paliar en parte el efecto de las agudizaciones sobre la pérdida de la función pulmonar³⁶ y el deterioro de la calidad de vida de los pacientes³⁷. Todos estos resultados son los que deben impulsar el diseño futuro de ensayos clínicos de antibióticos en las agudizaciones de la bronquitis crónica y la EPOC, dejando de lado el tradicional diseño basado en reproducir los ensayos clínicos de antibióticos para la neumonía³⁸.

La calidad de los resultados de este metaanálisis viene determinada por la calidad de los ensayos incluidos.

En este sentido, deben tenerse en cuenta algunas limitaciones del estudio. En primer lugar, existe cierta heterogeneidad en las poblaciones de los estudios. La mayoría incluye a pacientes relativamente jóvenes y no proporcionan datos de su función pulmonar, por lo que no se puede conocer la gravedad de la enfermedad de base. En un caso hubo evidencia indirecta de una mayor gravedad por el elevado consumo de corticoides orales para la agudización²⁹, y en otro caso se incluyó a pacientes de mayor gravedad, con una edad mínima de 45 años y un FEV₁ máximo del 85%²⁵. En segundo lugar, los criterios de agudización no fueron idénticos en todos los estudios. Los primeros trabajos incluyeron también agudizaciones de tipo III si presentaban incremento de la purulencia, y el último trabajo incluyó solamente agudizaciones de tipo I²⁵. No obstante, las tasas de éxito clínico fueron comparables en los diversos estudios, y estos criterios afectaron por igual a ambos grupos de tratamiento dentro de cada ensayo. Por último, las características propias del último ensayo publicado han permitido conocer las tasas de curación, definida como retorno a la situación basal, ya que los pacientes eran incluidos en fase estable²⁵. Por este motivo se han considerado en el análisis los resultados de curación clínica. En el resto de trabajos, debido a su diseño tradicional, en que los pacientes se incluían en el momento de presentarse con una agudización, no se han podido evaluar con garantías las tasas de curación clínica y se ha utilizado la variable tradicional de éxito clínico.

En este metaanálisis se han incluido únicamente resultados clínicos, que son los que deben guiar la decisión de tratamiento. La razón es que, a pesar de haber cierta correspondencia entre resultados bacteriológicos y clínicos, su relación dista mucho de ser directa. De hecho, en 2 de los estudios hubo diferencias significativas en éxito bacteriológico a favor del moxifloxacino^{21,25}, y en uno se encontraron diferencias a favor del moxifloxacino frente a la claritromicina en la erradicación de *Haemophilus influenzae* (el 94 y el 78%, respectivamente)²³.

Los resultados obtenidos en este metaanálisis indican que es posible y es preciso diseñar ensayos clínicos destinados a demostrar la superioridad de los nuevos antibióticos en las agudizaciones de la bronquitis crónica y la EPOC, particularmente en pacientes con factores de riesgo de fracaso. Diversas normativas reconocen la necesidad de estratificar a los pacientes con agudizaciones según sus factores de riesgo de fracaso para orientar la elección del antibiótico³⁹. Los resultados de estos ensayos permitirán la elaboración de estas guías basadas en la evidencia. El objetivo fundamental es mejorar el resultado del tratamiento de las agudizaciones para evitar en lo posible el impacto que estos episodios producen sobre el estado de salud de los pacientes tanto a corto como a largo plazo^{37,40}.

BIBLIOGRAFÍA

- Miravittles M. El fracaso en el tratamiento de las agudizaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Factores de riesgo e importancia clínica. *Med Clin (Barc)*. 2002;119:304-14.
- Masa JF, Sobradillo V, Villasante C, Jiménez-Ruiz CA, Fernández-Fau L, Viejo JL, et al. Costes de la EPOC en España. Estimación a partir de un estudio epidemiológico poblacional. *Arch Bronconeumol*. 2004;40:72-9.
- Miravittles M, Murio C, Guerrero T, Gisbert R. Costs of chronic bronchitis and COPD. A one year follow-up study. *Chest*. 2003;123:784-91.
- Miravittles M, Murio C, Guerrero T, Gisbert R on behalf of the DAFNE study group. Pharmacoeconomic evaluation of acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD. *Chest*. 2002;121:1449-55.
- Izquierdo Alonso JL, De Miguel Díez J. Economic impact of pulmonary drugs on direct costs of stable chronic obstructive pulmonary disease. *Journal of COPD*. 2004;1:215-33.
- 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.
- Miravittles M, Torres A. Antibiotics in exacerbations of COPD: lessons from the past. *Eur Respir J*. 2004;24:896-7.
- Miravittles M. Moxifloxacin in respiratory tract infections. *Expert Opin Pharmacother*. 2005;6:283-93.
- Krasemann C, Meyer JM, Springsklee M. Moxifloxacin in acute exacerbations of chronic bronchitis – a bacteriological and clinical meta-analysis [póster p203]. *Actas de 9th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*; 1999; Berlin.
- Landen H, Möller M, Tillotson GS, Kubin R, Hoffken G. Clinical experience in Germany of treating community-acquired respiratory infections with the new 8-methoxyfluoroquinolone, moxifloxacin. *J Int Med Res*. 2001;29:51-60.
- Lorenz J, Busch W, Thate-Waschke IM. Moxifloxacin in acute exacerbations of chronic bronchitis: clinical evaluation and assessment by patients. *Fortschr Med Orig*. 2000;118 Suppl 2:63-70.
- Lorenz J, Busch W, Thate-Waschke IM. Therapy study of acute exacerbated chronic bronchitis. Quinolone rapidly improves cough and chest pain. BRONCHIMOX Study Group. *Fortschr Med*. 2000;142:35-40.
- Miravittles M, Llor C, Naberan K, Cots JM, Molina J, for the EFEMAP study group. The effect of various antimicrobial regimens on the clinical course of exacerbations of chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease in Primary Care. *Clin Drug Invest*. 2004;24:63-72.
- Llor C, Naberan K, Cots JM, Molina J, Miravittles M. Economic evaluation of the antibiotic treatment of exacerbations of chronic bronchitis and COPD in primary care centers. *Int J Clin Pract*. 2004;58:937-44.
- Li-McLeod J, Perfetto EM. Workplace costs associated with acute exacerbation of chronic bronchitis: a comparison of moxifloxacin and levofloxacin. *Manag Care Interface*. 2001;4:52-9.
- Lorenz J, Busch W, Thate-Waschke IM. Moxifloxacin in acute exacerbations of chronic bronchitis: clinical evaluation and assessment by patients. *J Int Med Res*. 2001;29:61-73.
- Miravittles M, Ros F, Cobos A, Kubin R, Tillotson G. The efficacy of moxifloxacin in acute exacerbations of chronic bronchitis; a Spanish physician and patient experience. *Int J Clin Pract*. 2001;55:437-41.
- Miravittles M, Llor C, Naberan K, Cots JM, Molina J. Variables associated with recovery from acute exacerbations of chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2005;99:955-65.
- Miravittles M, Zalacain R, Murio C, Álvarez-Sala JL, Masa JF, Vereá H, et al. Speed of recovery from acute exacerbations of COPD after treatment with antimicrobials: results of a two-year study. *Clin Drug Invest*. 2003;23:439-50.
- Lorenz J, Thate-Waschke IM, Mast O, Kubin R, Rychlik R, Pfeil T, et al. Treatment outcomes in acute exacerbation of chronic bronchitis: comparison of macrolides and moxifloxacin from the patient perspective. *J Int Med Res*. 2001;29:74-86.
- Wilson R, Kubin R, Ballin I, Deppermann KM, Bassaris HP, Leoponte P, et al. Five day moxifloxacin therapy compared with 7 day clarithromycin therapy for the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *J Antimicrob Chemother*. 1999;44: 501-13.
- Chodosh S, DeAbate CA, 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.

MIRAVITLLES M ET AL. EFICACIA CLÍNICA DEL MOXIFLOXACINO EN EL TRATAMIENTO DE LAS AGUDIZACIONES DE LA BRONQUITIS CRÓNICA. REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS

23. DeAbate CA, Mathew CP, Warner JH, Heyd A, Church D. The safety and efficacy of short course (5-day) moxifloxacin vs. azithromycin in the treatment of patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. *Respir Med.* 2000;94:1029-37.
24. Hautamaki D, Bruya T, Kureishi A, Warner J, Church D. Short-course (5-day) moxifloxacin versus 7-day levofloxacin therapy for treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Today's Therapeutic Trends.* 2001;19:117-36.
25. Wilson R, Allegra L, Huchon G, Izquierdo JL, Jones P, Schaberg T, et al. Short-term and long-term outcomes of moxifloxacin compared to standard antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest.* 2004;125:953-64.
26. Starakis I, Gogos CA, Bassaris H. Five-day moxifloxacin therapy compared with 7-day co-amoxiclav therapy for the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis. *Int J Antimicrob Agents.* 2004;23:129-37.
27. Kreis SR, Herrera N, Golzar N, Fuller D, Heyd A. A comparison of moxifloxacin and azithromycin in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *J Clin Outcomes Manag.* 2000;7:33-7.
28. Schaberg T, Ballin I, Huchon G, Bassaris H, Hampel B, Reimnitz P for the AECB Study Group. A multinational, multicentre, non-blinded, randomized study of moxifloxacin oral tablets compared with amoxicillin-clavulanate oral tablets in the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis. *J Int Med Res.* 2001;29:314-28.
29. Grassi C, Casali L, Curti E, Tellarini M, Lazzaro C, Schito G, for the Smart Study Group. Efficacy and safety of short course (5-day) moxifloxacin vs 7-day ceftriaxone in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis (AECB). *J Chemother.* 2002;14:597-608.
30. Highland KB, Strange C, Heffner JE. Long-term effects of inhaled corticosteroids on FEV₁ in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2003;138:969-73.
31. Sutherland ER, Allmenrs H, Ayas NT, Venn AJ, Martin RJ. Inhaled corticosteroids reduce the progression of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Thorax.* 2003;58:937-41.
32. Miravittles M. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: when are bacteria important? *Eur Respir J.* 2002;20 Suppl 36:9-19.
33. Chodosh S. Clinical significance of the infection-free interval in the management of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *Chest.* 2005;127:2231-6.
34. Wilson R, Schentag JJ, Ball P, Mandell L. A comparison of gemifloxacin and clarithromycin in acute exacerbations of chronic bronchitis and long-term clinical outcomes. *Clin Ther.* 2002;24:639-52.
35. Lode H, Eller J, Linnhoff A, Ioanas M and the ETIC Study Group. Levofloxacin versus clarithromycin in COPD exacerbation: focus on infection-free interval. *Eur Respir J.* 2004;24:947-53.
36. Donaldson GC, Seemungal TAR, Bhomik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2002;57: 847-52.
37. Miravittles M, Ferrer M, Pont A, Zalacain R, Álvarez-Sala JL, Masa JF, et al. Exacerbations impair quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A two-year follow-up study. *Thorax.* 2004;59:387-95.
38. Miravittles M. Designing future clinical trials for acute exacerbations of chronic bronchitis. En: Allegra L, Blasi F, editors. *Mechanisms and management of COPD exacerbations.* Milano: Springer-Verlag; 2000. p. 88-99.
39. Grupo de trabajo de la Asociación Latinoamericana del Tórax. Actualización de las recomendaciones ALAT sobre exacerbación infecciosa de la EPOC. *Arch Bronconeumol.* 2004;40:315-25.
40. Doll H, Miravittles M. Quality of life in acute exacerbations of chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease: a review of the literature. *Pharmacoeconomics.* 2005;23:345-63.