

## Tratamiento antimicrobiano de la agudización de la EPOC: Documento de Consenso 2007\*

Marc Miravittles<sup>a</sup>, Eduard Monsó<sup>a</sup>, José Mensa<sup>b</sup>, Jesús Aguarón Pérez<sup>c</sup>, José Barberán<sup>d</sup>, Mario Bárcena Caamaño<sup>e</sup>, José Luis Cañada Merino<sup>e</sup>, Mikel Martínez Ortiz de Zárate<sup>f</sup>, Manuel S. Moya Mir<sup>f</sup>, Juan J. Picazo<sup>b</sup>, José Antonio Quintano Jiménez<sup>e</sup> y José Ángel García-Rodríguez<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR).

<sup>b</sup>Sociedad Española de Quimioterapia (SEQ).

<sup>c</sup>Sociedad Española de Medicina General (SEMG).

<sup>d</sup>Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI).

<sup>e</sup>Sociedad Española de Medicina Rural y Generalista (SEMERGEN).

<sup>f</sup>Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (SEMES).

### 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 agudización de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)<sup>1</sup>. 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 período. Este Documento de Consenso 2007 incorpora nuevos conocimientos sobre la valoración que ha de darse a la purulencia del esputo en la indicación del tratamiento antibiótico y la evolución de la tasa de resistencia de los principales patógenos frente a los antimicrobianos recomendados en su momento, y recoge 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 cefditoren, que muestran una elevada actividad intrínseca frente a cepas de neumococo resistente a penicilina.

### Magnitud del problema

La agudización de la EPOC es una causa frecuente de consulta, tanto en atención primaria como en los ser-

vicios hospitalarios, y representa el 2% de las urgencias asistidas<sup>2</sup>, 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 pacientes atendidos por esta causa en urgencias precisan ingreso hospitalario<sup>3</sup>. Un 4% de la población general europea consulta a su médico al menos una vez al año por agudización respiratoria, y un 20% de estas consultas corresponde a pacientes con EPOC<sup>4</sup>. En España, en más del 90% de los casos de agudización respiratoria de la EPOC se prescribe un tratamiento antibiótico empírico<sup>5</sup>, aunque la microbiología del esputo se estudia sólo en el 5% de los pacientes<sup>6</sup>. 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<sup>5,7,8</sup>.

La infección es causa del 75% de las agudizaciones de la EPOC<sup>9</sup>. Las bacterias son responsables de la mitad de las agudizaciones de causa infecciosa, principalmente causadas por *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* y *Chlamydia pneumoniae*<sup>10</sup>. Sin embargo, en el paciente con EPOC grave con una agudización que requiere ventilación asistida, la infección puede estar causada por *Pseudomonas aeruginosa*<sup>11</sup>. El resto de las agudizaciones infecciosas están causadas por virus, en ocasiones asociados a bacterias, o excepcionalmente por otros microorganismos<sup>4,9,12,13</sup>. En las agudizaciones no infecciosas la causa suele estar mal definida, pero la exposición a contaminación atmosférica, polvo, vapores o humos, o el abandono de la medicación de base de la EPOC, muy probablemente se relacionen con algunas de estas agudizaciones<sup>14,15</sup>.

### Gravedad y criterios de hospitalización en la agudización de la EPOC

La gravedad de la agudización de la EPOC viene dada por el grado de la alteración funcional del paciente en fase estable, por lo que las mediciones espirométricas constituyen la herramienta principal para su deter-

\*Documento publicado simultáneamente en SEMERGEN. 2008;34(2):66-74.

Al final del artículo se indican los servicios de los participantes en la elaboración del Documento de Consenso.

Correspondencia: Dr. M. Miravittles.  
Institut Clínic del Tòrax. Hospital Clínic.  
Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.  
Correo electrónico: marcm@separ.es

Recibido: 20-4-2007; aceptado para su publicación: 3-7-2007.

minación. El valor del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>), expresado como porcentaje respecto al valor de referencia, es el mejor indicador de la gravedad del paciente. El FEV<sub>1</sub> tiene las ventajas de que es fácil de determinar, posee una alta reproducibilidad y está bien correlacionado con el pronóstico de la enfermedad<sup>16</sup>. Se propone la siguiente clasificación de la gravedad de la enfermedad según el valor del FEV<sub>1</sub>, de acuerdo con las normativas Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)<sup>16</sup>:

- EPOC leve: FEV<sub>1</sub> superior al 80% del valor de referencia.
- EPOC moderada: FEV<sub>1</sub> entre el 50 y el 80% del valor de referencia.
- EPOC grave: FEV<sub>1</sub> entre el 30 y el 50% del valor de referencia.
- EPOC muy grave: FEV<sub>1</sub> inferior al 30% del valor de referencia.

Estos valores corresponden a la medición del FEV<sub>1</sub> tras la prueba broncodilatadora y siempre en presencia de obstrucción bronquial definida por un cociente FEV<sub>1</sub>/capacidad vital forzada inferior al 70%.

#### 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 casos de dudas diagnósticas o cuando la evolución no sea favorable<sup>17</sup>. En todos los episodios de agudización deberá realizarse un seguimiento a las 48-72 h 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. La utilización de corticoides orales para tratar la agudización de la EPOC leve a moderada no es siempre necesaria, aunque si el paciente recibía corticoides inhalados en su tratamiento de mantenimiento se mantendrán 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. Las pautas recomendadas son de 0,5 mg/kg/día en dosis única matutina durante 7-10 días. Prolongar el tratamiento más de 14 días no mejora la evolución y se asocia a una mayor incidencia de efectos adversos<sup>18</sup>.

#### Tratamiento hospitalario

Es aconsejable que los episodios de agudización en los pacientes con EPOC muy grave sean evaluados en el hospital (tabla I). 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. Si presentaba una disnea de grado 3 o superior (tabla II)<sup>19</sup>, debe considerarse inicialmente que se trata de una EPOC grave o muy grave.

TABLA I  
Criterios de evaluación hospitalaria en la agudización de la EPOC

EPOC muy grave Cualquier grado de gravedad de la EPOC con: Comorbilidad asociada grave Taquipnea (> 30 respiraciones/min) 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 II  
Escala de disnea<sup>19</sup>

Grado	Definición
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 m 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 su administración con un nebulizador. Será asimismo aconsejable administrar glucocorticoides sistémicos desde el inicio. Este tratamiento se mantendrá durante 3 o 4 días y se reducirá posteriormente 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<sup>20</sup>. Cuando haya insuficiencia respiratoria, se mantendrá una adecuada oxigenación tisular por medio de oxigenoterapia, utilizando la mínima fracción inspiratoria de oxígeno necesaria para conseguir un valor de presión arterial de oxígeno por encima de 60 mmHg (o saturación de oxígeno > 90%) sin que se produzca una disminución importante (< 7,3) del valor del pH arterial.

#### Criterios de hospitalización

Se valorará en el hospital a los pacientes con agudización de la EPOC que no presenten mejoría en las primeras 12 h, 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%<sup>21</sup>, por lo que en esta situación deben utilizarse todas las opciones terapéuticas con que pueda conseguirse una mejoría clínica. Es fundamental dejar

al paciente en observación en el servicio de urgencias para valorar la evolución en las primeras 24-48 h antes de decidir el alta o el ingreso definitivo<sup>22</sup>.

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 corticoides sistémicos se reducirá progresivamente hasta interrumpirlo tras el alta. Siempre será recomendable una visita médica a las 2 semanas del alta, ya que en este período una cuarta parte de los pacientes puede presentar un empeoramiento<sup>23</sup>. 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<sup>21,24</sup>.

### Recomendaciones para el diagnóstico microbiológico de las agudizaciones de la EPOC

Los microorganismos implicados en las agudizaciones de la EPOC varían en función de la gravedad de la obstrucción<sup>25,26</sup> y del tratamiento antibiótico que el paciente haya recibido con anterioridad<sup>27</sup>. En la obstrucción de grado leve o moderado ( $FEV_1 > 50\%$ ) predominan *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *M. catarrhalis*. En caso de obstrucción grave ( $FEV_1$  del 30-50%) o muy grave ( $FEV_1 < 30\%$ ) suelen participar los mismos microorganismos, principalmente *H. influenzae*, junto con enterobacterias comunes (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*)<sup>25,26</sup>. Si el paciente ha recibido tratamiento antibiótico en los últimos 3 meses o en 4 o más ocasiones en el curso del último año, aumenta la probabilidad de que la flora del moco bronquial contenga, además, *P. aeruginosa*<sup>27</sup> y ocasionalmente enterobacterias con factores de resistencia añadidos (producción de betalactamasas de espectro ampliado). Por lo general, los pacientes que presentan agudizaciones que requieren tratamiento antibiótico en 4 o más ocasiones en el período de un año suelen tener grados importantes de limitación del flujo aéreo ( $FEV_1 < 50\%$ ).

Los estudios broncoscópicos confirman estos hallazgos y, en pacientes con agudización leve que no requieren ingreso hospitalario, han mostrado que cerca de la mitad de la población de pacientes 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<sup>28</sup>. 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 predominantes<sup>11,29</sup>.

A menudo los microorganismos que normalmente se identifican en las agudizaciones 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 puedan resultar ineficaces<sup>30</sup>. También el neumococo es con frecuencia resistente a la penicilina y los macrólidos. En España concretamente las cifras de resistencia de *S. pneumoniae* a la penicilina se sitúan en torno al 40%, mientras que el porcentaje de resistencia a los macrólidos es cercano al 30%<sup>31</sup>. Recientemente se ha demostrado que, en pacientes con neumonía comunitaria, una concentración inhibitoria mínima (CIM) de penicilina para el neumococo igual o mayor de 4 mg/l, o de 2 o superior de cefotaxima, puede tener implicaciones para el pronóstico de los pacientes<sup>32</sup>.

Finalmente, es necesario destacar que un porcentaje no desdeñable (del 10 al 20%) de pacientes con agudización moderada a grave no responde al tratamiento empírico inicial y requiere un cambio de antibiótico<sup>33,34</sup>. 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. Dada la complejidad bacteriológica de las agudizaciones de cierto grupo de pacientes con EPOC, que pueden estar producidas por microorganismos de difícil tratamiento, así como la posibilidad de que los microorganismos causales sean resistentes a los antibióticos habituales, es aconsejable obtener un diagnóstico etiológico en ciertos grupos de pacientes que presentan una agudización de la EPOC.

Las recomendaciones establecidas son:

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 debe seleccionarse a aquellos que pueden tener riesgo de microorganismos poco habituales (*P. aeruginosa*) o resistentes a los antibióticos. Así pues, en los casos con tratamiento antibiótico en los 4 meses previos, tratamiento prolongado con corticoides, más de 4 agudizaciones el año anterior y/o obstrucción muy grave al flujo aéreo ( $FEV_1 < 30\%$ ) es aconsejable obtener una muestra de secreciones respiratorias para su estudio microbiológico.

3. En los casos de pacientes con EPOC que deben ser ingresados en una unidad de cuidados intensivos, ventilados mecánicamente o no, siempre es aconsejable intentar obtener un diagnóstico microbiológico. La razón es doble: por un lado, porque en estos pacientes suelen coincidir los factores de riesgo antes mencionados, y en segundo lugar, porque la gravedad de la agudización aconseja que el tratamiento antibiótico deba ser lo más ajustado posible en relación con 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 h de iniciado el tratamiento, es aconsejable intentar efectuar un diagnóstico microbiológico.

### Tipos de muestra

**Sangre.** La mayoría de los pacientes con agudización de la EPOC no suelen tener bacteriemia, por lo que no es útil obtener muestras de sangre para cultivo. Debe reservarse para aquellos pacientes febriles o para los ingresados en una unidad de cuidados intensivos con una agudización grave.

**Muestras de las vías respiratorias.** Debe tenerse en cuenta que muchos de los pacientes con agudización de la EPOC han recibido alguna o varias dosis de tratamiento antibiótico antes de la obtención de las muestras, y ello puede afectar de forma significativa a la sensibilidad del método. Hecha esta premisa, las muestras de las vías respiratorias que pueden obtenerse serían las siguientes:

– **Espuito.** La obtención de una muestra de esputo para tinción de Gram y cultivo es la técnica más simple de las existentes. Se considerará válida la muestra que presente predominio de polimorfonucleares sobre células epiteliales escamosas, según la escala de Murray y Washington<sup>35</sup>. Con la muestra obtenida se procederá a efectuar una tinción de Gram y cultivo en medios habituales. Se recomienda considerar la obtención de una muestra de esputo únicamente en los pacientes hospitalizados con alguno de los factores de riesgo antes mencionados.

– **Broncoaspiración.** 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 muestras en las que se han realizado cultivos cuantitativos con técnicas de referencia, como el catéter telescópico, con muy buena concordancia<sup>11</sup>. En principio, por su facilidad de obtención y buen rendimiento, estas muestras son de elección en el paciente con una vía aérea artificial.

– **Muestras broncoscópicas.** La técnica del catéter telescópico es la que mejor refleja, desde el punto de vista microbiológico, la presencia de infección bronquial, dado su carácter de exploración de tipo segmentario. En principio, como criterio orientativo, debe considerarse que un microorganismo es causante de la infección bronquial cuando el recuento de colonias sea igual o superior a 100 unidades formadoras de colonias/ml<sup>11,25</sup>, aunque algunos autores<sup>28</sup> recomiendan utilizar un punto de corte igual o mayor de 1.000 unidades formadoras de colonias/ml. Esta técnica, en pacientes con agudización de la EPOC, debe reservarse para aquéllos con vía aérea artificial, aunque no hay ninguna evidencia de que proporcione mayor rentabilidad que la broncoaspiración, y puede estar indicada también en algunos pacientes que requieran hospitalización y no respondan al tratamiento 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 la EPOC tiene por objeto reducir la densidad de población bacteriana en la secreción bronquial<sup>36</sup>. 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<sup>37,38</sup> o a la aparición de cambios de sus características organolépticas (color, opacidad, viscosidad y/o adherencia) que tienden a estar asociadas a un aumento de la purulencia.

Actualmente disponemos de 4 familias de antibióticos cuyo espectro de actividad antimicrobiana incluye a los 2 principales microorganismos implicados en las agudizaciones de la EPOC: las penicilinas, las cefalosporinas, las fluoroquinolonas y los macrólidos/cetólidos.

Entre las penicilinas, la asociación de amoxicilina con ácido clavulánico, administrada por vía oral en dosis de 875/125 mg/8 h, y la formulación de liberación retardada de 2.000/125 mg/12 h generan una concentración sérica que permanece por encima del valor de la CIM frente al 90% de las cepas (CIM<sub>90</sub>) de *S. pneumoniae* y *H. influenzae* aisladas en los últimos años en España durante más del 50% del intervalo entre dosis<sup>39</sup>. Sin embargo, la concentración en la secreción bronquial puede ser insuficiente para una eficacia óptima frente a cepas con valores de CIM<sub>90</sub> iguales o superiores a 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 que 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* incluyen la cefuroxima, cefpodoxima y cefditoren. De ellas, el cefditoren es la más activa in vitro, con valores de CIM<sub>90</sub> similares a los de las cefalosporinas parenterales de tercera generación como cefotaxima y ceftriaxona; de 2 a 4 veces menores que los de cefpodoxima, y de 8 a 16 veces inferiores a los de cefuroxima<sup>40,41</sup>. Si bien el cefditoren es varias veces más activo que la amoxicilina-ácido clavulánico, en la práctica los parámetros farmacocinéticos/farmacodinámicos de ambos antibióticos son superponibles si se comparan dosis de 400 mg/12 h de cefditoren con dosis de 2.000/125 mg/12 h de la formulación retardada de amoxicilina-ácido clavulánico<sup>42</sup>. La biodisponibilidad de la amoxicilina es lineal dentro de un amplio margen de dosis, lo que permite aumentar la cantidad administrada por toma y conseguir una concentración sérica superior a la de cefditoren, con la 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 penicilina<sup>39,42</sup>.

Entre las fluoroquinolonas, tanto el levofloxacino como el moxifloxacino son activos frente a cerca del 100% de las cepas de *S. pneumoniae* y de *H. influenzae*, y alcanzan una concentración en la secreción bronquial que es varias veces superior al valor de la CIM para estos microorganismos<sup>43,44</sup>. Esta circunstancia, unida a su efecto bactericida rápido y dependiente de la concentración, los convierte en las opciones terapéuticas orales potencialmente más eficaces en el tratamiento de las

TABLA III  
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 más probables	Microorganismos de elección	Antibiótico	Alternativas del tratamiento	Duración (días)
I	EPOC con FEV <sub>1</sub> > 50% (leve o moderada)	Sin comorbilidad <sup>a</sup>	<i>H. influenzae</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>M. catarrhalis</i>	Amoxicilina-ácido clavulánico <sup>b</sup>	Cefditóren <sup>c</sup>	5-7
		Con comorbilidad <sup>a</sup>	<i>H. influenzae</i> , <i>S. pneumoniae</i> , enterobacterias	Moxifloxacino, levofloxacino <sup>d</sup>	Amoxicilina-ácido clavulánico <sup>d</sup>	5-7
II	EPOC con FEV <sub>1</sub> ≤ 50% (grave o muy grave)	Sin riesgo <sup>a</sup> de infección por <i>P. aeruginosa</i>	<i>H. influenzae</i> , <i>S. pneumoniae</i> , enterobacterias	Moxifloxacino, levofloxacino <sup>d</sup>	Amoxicilina-ácido clavulánico <sup>d</sup>	5-7
		Con riesgo <sup>a</sup> de infección por <i>P. aeruginosa</i>	Los anteriores + <i>P. aeruginosa</i>	Levofloxacino, ciprofloxacino	Betalactámico activo frente a <i>P. aeruginosa</i> <sup>e</sup>	10

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

<sup>a</sup>Consultar los criterios de comorbilidad y los factores de riesgo en el texto. <sup>b</sup>Dosis de 875-125 mg/8 h o preferiblemente superiores (véase texto). <sup>c</sup>Dosis de 400 mg/12 h (véase texto). Otras alternativas son las fluoroquinolonas y los macrólidos (azitromicina o claritromicina). <sup>d</sup>Considerar la administración parenteral en pacientes que requieran ingreso hospitalario. <sup>e</sup>Cefepima, ceftacídima, piperacilina-tazobactam, imipenem o meropenem.

agudizaciones de la EPOC grave o muy grave<sup>44,45</sup>. El moxifloxacino es de 4 a 8 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 al de moxifloxacino, el levofloxacino debe administrarse a dosis de 500 mg/12 h o 750 mg/24 h<sup>46</sup>. El moxifloxacino ha demostrado prolongar el período sin agudizaciones 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 período libre de síntomas de 132 días, comparado con 118 días del grupo control (p = 0,03)<sup>47</sup>. Este efecto se atribuye a una mayor erradicación bacteriana, especialmente en comparación con los macrólidos<sup>47,48</sup>.

En último lugar, entre las posibles pautas terapéuticas utilizables por vía oral cabe considerar a los macrólidos (eritromicina, acitromicina y claritromicina). En España, en torno al 30% de las cepas de *S. pneumoniae* son resistentes a todos los macrólidos<sup>49</sup>, con valores de CIM muy superiores a la concentración que éstos alcanzan en suero y secreción bronquial. Por otro lado, la mayoría de las cepas de *H. influenzae* son resistentes a eritromicina y claritromicina. En cierta medida, es posible que el beneficio observado in vivo con el empleo de un macrólido en agudizaciones de la EPOC leve o moderada esté en relación con su potencial efecto antiinflamatorio. Los macrólidos deben contemplarse 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 cepas de *S. pneumoniae*. Por otro lado, de forma similar a la acitromicina, resulta activa frente a un porcentaje elevado de cepas de *H. influenzae*<sup>50</sup>. Sin embargo, las recientes descripciones de casos de hepatotoxicidad, ocasionalmente grave, han llevado a excluirla de las opciones de primera elección<sup>51</sup>.

Entre los antibióticos potencialmente 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 presente más de 1-2 agudizaciones al año, puede hacerse con un margen razonable de seguridad empleando antibióticos cuya actividad abarque a la mayoría de los aislamientos de neumococo o *Haemophilus* actualmente prevalentes en la comunidad. En cambio, ante la agudización de una EPOC grave o muy grave o con factores de riesgo de fracaso, es aconsejable elegir antibióticos con la máxima actividad frente a los microorganismos causales y que a su vez desarrollen una acción rápidamente bactericida.

Estudios clínicos realizados con amoxicilina-ácido clavulánico (2.000/125 mg)<sup>52</sup>, cefditóren<sup>53</sup>, levofloxacino<sup>54</sup>, moxifloxacino<sup>47,55</sup> y telitromicina<sup>56</sup> indican que estos antibióticos pueden emplearse en el tratamiento de las agudizaciones de la EPOC en regímenes de 5 días de duración. Los siguientes criterios: a) gravedad de la EPOC, determinada por el valor del FEV<sub>1</sub>; b) existencia o no de comorbilidad significativa (diabetes mellitus, cirrosis hepática, insuficiencia renal crónica o cardiopatía), y c) riesgo de participación de *P. aeruginosa* en la agudización (establecido por el antecedente de haber recibido tratamiento antibiótico en los últimos 3 meses o en más de 4 ocasiones durante el último año), permiten clasificar a los pacientes con agudización de la EPOC en 2 grupos (tabla III). En el grupo I se incluyen las agudizaciones en EPOC leve o moderada (FEV<sub>1</sub> > 50%), y en el grupo II en EPOC grave o muy grave (FEV<sub>1</sub> ≤ 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 según la existencia o no de riesgo de infección por *P. aeruginosa*. En el grupo I el tratamiento antibiótico, dirigido contra *H. influenzae* y *S. pneumoniae*, puede hacerse con amoxicili-

na-ácido clavulánico, administrada a dosis de 875/125 mg/8 h durante 7 días. La formulación de liberación retardada de 2.000/125 mg administrada cada 12 h durante 5 días se ha mostrado equivalente a la pauta de 875/125 mg/8 h administrada durante 7 días<sup>52</sup>. En los pacientes en que por alergia a la penicilina (no anafiláctica) o por cualquier otra causa no pueda emplearse amoxicilina, la alternativa es cefditorén administrado a dosis de 400 mg/12 h por vía oral durante 5 días y, en segundo lugar, un macrólido (acitromicina o claritromicina). En la mayoría de los estudios realizados con cefditorén en el tratamiento de las agudizaciones de la bronquitis crónica se han empleado dosis de 200 mg/12 h<sup>53</sup>. Sin embargo, la sensibilidad de las cepas de *S. pneumoniae* prevalentes actualmente en España hace aconsejable el empleo de dosis de 400 mg/12 h.

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 (400 mg/24 h durante 5-7 días) o con levofloxacino (500 mg/12-24 h durante 7 días) administrados por vía oral. En este grupo de pacientes, la amoxicilina-ácido clavulánico administrada a dosis de 2.000/125 mg/12 h se considera una alternativa. Si es preciso el ingreso hospitalario, debe contemplarse la opción de tratamiento parenteral con levofloxacino (500 mg/12 h), amoxicilina-ácido clavulánico (1-2 g/6-8 h), cefotaxima (1-2 g/8 h) o ceftriaxona (1 g/12-24 h). El tratamiento parenteral con una cefalosporina puede seguirse de tratamiento oral con cefditorén. 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%<sup>37</sup>, antes de iniciar el tratamiento es conveniente solicitar el cultivo de una muestra respiratoria. Los pará-

metros farmacodinámicos (valor del área bajo la curva de concentración/tiempo por encima de la CIM) del levofloxacino frente a *P. aeruginosa* son superponibles a los del ciprofloxacino empleando dosis máximas de ambos antibióticos<sup>58</sup>.

En casos graves es necesario iniciar el tratamiento por vía parenteral con un antibiótico betalactámico activo frente a *P. aeruginosa* (cefepima, ceftacídima, piperacilina-tazobactam, imipenem o meropenem), solo o preferiblemente asociado con un aminoglucósido (tobramicina o amikacina), durante los primeros 3 a 5 días. El levofloxacino o ciprofloxacino pueden sustituir al aminoglucósido en caso de que haya contraindicaciones para el empleo de aquéllos y la cepa sea sensible. En la tabla III se resumen las pautas de tratamiento empírico recomendadas para cada uno de los grupos de EPOC descritos. En la tabla IV se mencionan las dosis, intervalo y principales precauciones de administración de antibióticos para el tratamiento de la agudización de la EPOC.

### 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 de evitarlos con un tratamiento farmacológico preventivo<sup>59</sup>. Hay diversas estrategias terapéuticas destinadas a la prevención de agudizaciones (tabla V)<sup>60</sup>. De acuerdo con los objetivos de esta guía, se repasarán las relacionadas con la prevención de las agudizaciones de etiología infecciosa.

Tradicionalmente la vacunación ha constituido una opción útil para la prevención de ciertas enfermedades infecciosas. En el caso de la EPOC, las vacunas anti-neumocócica y antigripal tienen una potencial aplicación en la prevención de las agudizaciones.

TABLA IV  
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	Precauciones
Amoxicilina-ácido clavulánico	875/125 mg/8 h oral 2.000/125 mg/12 h oral 1-2 g/200 mg/6-8 h i.v.	La administración con comida retrasa la absorción. La administración con alopurinol puede producir exantema
Cefditorén	400 mg/12 h oral	La biodisponibilidad aumenta significativamente si se administra con comida y disminuye si se administra con antiácidos
Ciprofloxacino	750 mg/12 h oral 400 mg/8 h i.v.	La absorción intestinal disminuye si se administra con preparados que contengan Al, Fe, Mg, Zn o Ca, o son sucralfato
Levofloxacino	500 mg/12-24 h oral o i.v.	La absorción intestinal disminuye si se administra con preparados que contengan Al, Fe, Mg, Zn o Ca, o son sucralfato
Moxifloxacino	400 mg/24 h oral	La absorción intestinal disminuye si se administra con preparados que contengan Al, Fe, Mg, Zn o Ca, o son sucralfato
Acitromicina	500 mg/24 h oral	
Claritromicina	500 mg/12 h oral	
Ceftacídima	2 g/8 i.v.	
Cefepima	2 g/8 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.	

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; i.v.: intravenoso.

**TABLA V**  
**Estrategias destinadas a reducir la frecuencia de agudizaciones**

De eficacia demostrada
Dejar de fumar
Optimizar el tratamiento de la EPOC en fase estable
Tratamiento con corticoides inhalados en pacientes con $FEV_1 < 50\%$
Administrar vacunaciones antigripal y antineumocócica
Tratamiento antibiótico erradicador en las agudizaciones
Tratamiento con corticoides orales en las agudizaciones
Rehabilitación respiratoria
Educación sanitaria, plan de autocuidados de la enfermedad
De eficacia cuestionada
Inmunomoduladores
Antioxidantes
Mucolíticos

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica;  $FEV_1$ : volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

La vacuna antineumocócica ha demostrado su eficacia para prevenir la neumonía neumocócica y la enfermedad invasiva por neumococo en adultos, incluidos los mayores de 65 años<sup>61</sup>. Por este motivo los Centers for Disease Control estadounidenses recomiendan la vacunación en mayores de 65 años y en individuos con un mayor riesgo de infección neumocócica, entre los que se encuentran los pacientes con enfermedades respiratorias crónicas<sup>62</sup>. En los mismos grupos de riesgo está indicada la revacunación transcurridos al menos 6-8 años de la vacunación inicial. Estudios realizados en España han demostrado que la vacuna antineumocócica es eficaz para prevenir la mortalidad por neumonía en mayores de 65 años<sup>63</sup>. En concreto, en pacientes con EPOC fue eficaz a la hora de reducir la incidencia de neumonía en los menores de 65 años y en pacientes con obstrucción grave al flujo aéreo<sup>64</sup>. Todos estos hallazgos justifican la vacunación antineumocócica sistemática de todos los pacientes con EPOC.

Por otro lado, diversos estudios han demostrado la importancia de las infecciones víricas en la EPOC<sup>9,12,65</sup>. Hay evidencias de que la vacuna antigripal inactivada, administrada por vía intramuscular, es eficaz para reducir la frecuencia de agudizaciones en pacientes con EPOC<sup>66</sup>, por lo que se recomienda su administración anual.

En el terreno de los inmunomoduladores, se comercializan desde hace años preparados de extractos liofilizados bacterianos para administración oral con el fin de mejorar los síntomas y prevenir las agudizaciones. En una revisión sistemática reciente se han analizado los resultados de 13 ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo<sup>67</sup>. Los autores de la revisión reconocen que la mayoría de los ensayos son de baja calidad metodológica y no demuestran de forma concluyente un efecto en la prevención de agudizaciones. El único efecto significativo que se ha hallado es una reducción de la intensidad de los síntomas y una reducción media de la duración de las agudizaciones de 3 días, aunque la mala calidad de los estudios hace que estos resultados deban interpretarse con cautela.

Más interesante es la utilización de AM3 (Inmunofeón®), un inmunomodulador que es capaz de restablecer en parte la capacidad citotóxica de las células citolíticas

e incrementar la capacidad fagocítica de los macrófagos y neutrófilos circulantes, capacidades que se encuentran afectadas en la EPOC. En un reciente ensayo clínico aleatorizado y doble ciego en pacientes con EPOC, entre los tratados con AM3 se observó una reducción leve, no significativa, del porcentaje de pacientes con agudizaciones a lo largo de 6 meses de seguimiento, acompañada de una mejoría significativa de la calidad de vida<sup>68</sup>. Serán necesarios estudios más amplios y prolongados para demostrar su eficacia en la prevención de agudizaciones en 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 entre el huésped y los microorganismos debe ayudar a diseñar estrategias más eficaces para combatir la colonización y la infección en pacientes con EPOC y de esta forma mejorar el pronóstico de esta enfermedad tan frecuente.

### Participantes en la elaboración del Documento de Consenso

Coordinador: José Ángel García-Rodríguez (SEQ).

Miembros del Comité Científico:

Por la SEQ: José Ángel García-Rodríguez (Departamento de Microbiología. Hospital Universitario de Salamanca), José Mensa (Servicio de Enfermedades Infecciosas. IDIBAPS. Hospital Clínic. Barcelona), Juan J. Picazo (Servicio de Microbiología. Hospital Clínic San Carlos. Madrid).

Por la SEPAR: Marc Miravittles (Servicio de Neumología. Institut Clínic del Tòrax. IDIBAPS. Hospital Clínic. Barcelona), Eduard Monsó (Servicio de Neumología. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona).

Por la SEMES: Manuel S. Moya Mir (Servicio de Medicina Interna. Hospital Puerta de Hierro. Madrid), Mikel Martínez Ortiz de Zárate (Servicio de Urgencias. Hospital de Basurto. Bilbao. Vizcaya).

Por la SEMG: Mario Bárcena Caamaño (Centro de Salud de Cariñena. Zaragoza), Jesús Aguarón Pérez (Centro de Salud Soria-Sur. Soria).

Por la SEMERGEN: José Luis Cañada Merino (Centro de Salud de Algorta. Getxo. Vizcaya), José Antonio Quintano Jiménez (Centro de Salud de Lucena. Córdoba).

Por la SEMI: José Barberán (Servicio de Medicina Interna. Hospital de la Defensa. Madrid).

### Agradecimientos

A GlaxoSmithKline por su apoyo para hacer realidad este documento.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Álvarez F, Bouza E, Gracia-Rodríguez JA, Mensa J, Monsó E, Picazo JJ, et al. Segundo documento de consenso sobre uso de antimicrobianos en la exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Arch Bronconeumol. 2003;39:274-82.
2. Ballester F, Pérez-Hoyos S, Rivera ML, Merelles T, Tenías JM, Soriano JB, et al. 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;35:20-6.
3. Grupo para el Estudio de la Infección en Urgencias. Estudio epidemiológico de las infecciones en el Área de Urgencias. Emergencias. 2000;12:80-9.

4. MacFarlane JT, Colville A, Guion A, MacFarlane RM, Rose DH. Prospective study of aetiology and outcome of adult lower respiratory tract infections in the community. *Lancet*. 1993;341:511-4.
5. Miravittles M, Mayordomo C, Artés M, Sánchez-Agudo L, Nicolau F, Segú JL on behalf of the EOLO Group. Treatment of chronic obstructive pulmonary disease and its exacerbations in general practice. *Respir Med*. 1999;93:173-9.
6. Woodhead M, Gialdroni Grassi G, Huchon GJ, Léophonte P, Manresa F, Schaberg T. Use of investigations in lower respiratory tract infection in the community: a European survey. *Eur Respir J*. 1996;9:1596-600.
7. Romero Vivas J, Rubio Alonso M, Corral O, Pacheco S, Agudo E, Picazo JJ. Estudio de las infecciones respiratorias extrahospitalarias. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 1997;15:289-98.
8. Llor C, Cots JM, Boada A, Bjerrum L, Gahrn-Jansen B, Munck A, et al. Variabilidad de la prescripción antibiótica en las infecciones respiratorias en dos países de Europa. *Enf Infecc Microbiol Clin*. 2005;23:598-604.
9. Papi A, Bellettato CM, Braccioni F, Romagnoli M, Casolari P, Caramori G, et al. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:1114-21.
10. Miravittles M. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Clin Pulm Med*. 2002;9:191-7.
11. Soler N, Torres A, Ewig S, González J, Celis R, El-Ebiary M, et al. Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) requiring mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:1498-505.
12. Rhode G, Wiethege A, Borg I, Kauth M, Bauer TT, Gillissen A, et al. Respiratory viruses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease requiring hospitalisation: a case-control study. *Thorax*. 2003;58:37-42.
13. Mogulkoc N, Karakurt S, Isalska B, Bayindir U, Celikel T, Korten V, et al. Acute purulent exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and *Chlamydia pneumoniae* infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:349-53.
14. Donaldson GC, Seemungal T, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of temperature on lung function and symptoms in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 1999;13:844-9.
15. García-Aymerich J, Tobías A, Antó JM, 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;54:73-4.
16. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PMA, Jenkins CR, Hurd SS. 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;163:1256-76.
17. Postma DS. When can an exacerbation of COPD be treated at home? *Lancet*. 1998;351:1827-8.
18. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, Collins D, Gross NJ, Light RW, et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 1999;340:1941-7.
19. Mahler DA, Rosiello RA, Harver A, Lentine T, McGovern JF, Daubenspeck JA. Comparison of clinical dyspnea ratings and psychophysical measurements of respiratory sensation in obstructive airways disease. *Am Rev Respir Dis*. 1987;165:1229-33.
20. Duffy N, Walker P, Diamantea F, Calverley PM, 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; 60:713-7.
21. Connors AFJ, Dawson NV, Thomas C, Harrell FE Jr, Desbiens N, Fulkerson WJ, et al. Outcomes following acute exacerbations of severe chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154:959-96.
22. Moya Mir MS, Laguna del Estal P, Salgado Marqués R, Calabrese Sánchez S. Infección respiratoria en observación de urgencias. *Emergencias*. 1997;9:98-102.
23. Murata GH, Gorby MS, Chick TW, Halperin AK. Use of emergency medical services by patients with decompensated obstructive lung disease. *Ann Emerg Med*. 1989;18:501-6.
24. Kessler R, Faller M, Fougaut G, Mennecier 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;159:158-64.
25. Miravittles M, Espinosa C, Fernández-Laso E, Martos JA, Maldonado JA, Gallego M, et al. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. *Chest*. 1999;116:40-6.
26. Eller J, Ede A, Schaberg T, Niederman MS, Mauch H, Lode H. Infective exacerbations of chronic bronchitis. Relation between bacteriologic etiology and lung function. *Chest*. 1998;113:1542-8.
27. Monsó E, García-Aymerich J, Soler N, Farrero E, Félez MA, Antó JM, et al. Bacterial infection in exacerbated COPD with changes in sputum characteristics. *Epidemiol Infect*. 2003;131:799-804.
28. Monsó E, Ruiz J, Rosell A, Manterola J, Fiz J, Morera J, et al. 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;152:1316-20.
29. Fagon JY, Chastre J, Trouillet JL, Domart Y, Dombret MC, Borner M, et al. 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;142:1004-8.
30. Thornsberry C, Sahn DF. Antimicrobial resistance in respiratory tract pathogens: results of an international surveillance study. *Chemotherapy*. 2000;46 Suppl 1:15-23.
31. Baquero F, García-Rodríguez JA, 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;43:357-9.
32. Heffelfinger JD, Dowell SF, Jorgensen JH, Klugman KP, Mabry LR, Musher DM, et al. 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;160:1399-408.
33. Adams SG, Melo J, Luther M, Anzueto A. Antibiotics are associated with lower relapse rates in outpatients with acute exacerbations of COPD. *Chest*. 2000;117:1345-52.
34. 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;17:928-33.
35. Murray TJ, Washington JA. Microscopic and bacteriologic analysis of expectorated sputum. *Mayo Clinic Proc*. 1975;50:339-44.
36. Miravittles M. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: when are bacteria important? *Eur Respir J*. 2002;20 Suppl 36:9-19.
37. Stockley RA, O'Brien C, Pye A, Hill SL. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest*. 2000;117:1638-45.
38. 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.
39. 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; 54:1062-6.
40. Soriano F, Granizo JJ, Fenoll A, Gracia M, Fernández-Roblas R, Esteban J, et al. 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;15:107-12.
41. 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.
42. Eiros Bouza JM, Valdés L, Bachiller MR. Contribución de la farmacodinamia en la elección del antimicrobiano para las exacerbaciones de la EPOC. *Rev Esp Quimioter*. 2006;19:220-30.
43. Miravittles M. Moxifloxacin in respiratory tract infections. *Expert Opin Pharmacother*. 2005;6:283-93.
44. 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.



45. Miravittles M, Martín Graczyk A. Tratamiento del paciente con EPOC agudizada. En: SEPAR-SEGG, editores. Guía de buena práctica clínica en Geriátría. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Normativa conjunta SEPAR-SEGG. Barcelona: Elsevier Farma; 2006. p. 75-88.
46. Gotfried MH, Danzinger LH, Rodvold KA. Steady-state plasma and intrapulmonary concentrations of levofloxacin and ciprofloxacin in healthy adult subjects. *Chest*. 2001;119:1114-22.
47. 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.
48. Niederman MS, Anzueto A, Sethi S, Choudhri S, Kureishi A, Haverstock D, et al. Eradication of *H. influenzae* in AECB: a pooled analysis of moxifloxacin phase III trials compared with macrolide agents. *Respir Med*. 2006;100:1781-90.
49. 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, coresistance, and coupled resistance to antimicrobials in respiratory pathogenic bacteria in Spain. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:1965-72.
50. Sethi S, Anzueto A, Farrell DJ. Antibiotic activity of telithromycin and comparators against bacterial pathogens isolated from 3,043 patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2005;4:5.
51. Clay KD, Hanson JS, Pope SD, Rissmiller RW, Purdum PP III, Banks PM. Brief communication: severe hepatotoxicity of telithromycin: three case reports and literature review. *Ann Intern Med*. 2006;144:415-20.
52. Sethi S, Breton J, Wynne B. Efficacy and safety of pharmacokinetically enhanced amoxicillin-clavulanate at 2,000/125 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;49:153-60.
53. Álvarez-Sala JL, 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;50:1762-7.
54. Amsden GW, Baird IM, Simon S, Treadway G. Efficacy and safety of azithromycin vs levofloxacin in the outpatient treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *Chest*. 2003;123:772-7.
55. 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.
56. Fogarty C, De Wet R, Mandell L, Chang J, Rangaraju M, Nusrat R. 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;128:1980-8.
57. Bouza E, García-Garrote F, Cercenado E, Marín M, Díaz MS. *Pseudomonas aeruginosa*: a survey of resistance in 136 hospitals in Spain. The Spanish *Pseudomonas aeruginosa* Study Group. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999;43:981-2.
58. MacGowan AP, Wootton M, Holt HA. The antibacterial efficacy of levofloxacin and ciprofloxacin against *Pseudomonas aeruginosa* assessed by combining antibiotic exposure and bacterial susceptibility. *J Antimicrob Chemother*. 1999;43:345-9.
59. Miravittles M, Anzueto A, Legnani D, Forstmeier L, Fargel M. Patient's perception of exacerbations of COPD – the PERCEIVE study. *Respir Med*. 2007;101:453-60.
60. Scott S, Walker P, Calverley PMA. COPD exacerbations. 4: Prevention. *Thorax*. 2006;61:440-7.
61. Jackson LA, Neuzil KM, Yu O, Benson P, Barlow WE, Adams AL, et al. Effectiveness of pneumococcal polysaccharide vaccine in older adults. *N Engl J Med*. 2003;348:1747-55.
62. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1997;46:1-24.
63. Vila-Córcoles A, Ochoa-Gondar O, Llor C, Hospital I, Rodríguez E, Gómez A. Protective effect of pneumococcal vaccine against death by pneumonia in elderly subjects. *Eur Respir J*. 2005;26:1086-91.
64. Alfageme I, Vázquez R, Reyes N, Muñoz J, Fernández A, Hernández M, et al. Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax*. 2006;61:189-95.
65. Mallia P, Johnston SL. How viral infection cause exacerbation of airway diseases. *Chest*. 2006;130:1203-10.
66. Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RWB, Cates CJ. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006;(1): CD002733.
67. Steurer-Stey C, Bachmann LM, Steurer J, Tramèr MR. Oral purified bacterial extracts in chronic bronchitis and COPD. *Chest*. 2004;126:1645-55.
68. Álvarez-Mon M, Miravittles M, Morera J, Callol L, Álvarez-Sala JL. Treatment with the immunomodulator AM3 improves the health-related quality of life of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*. 2005;127:1212-8.