



## La infección bronquial y su tratamiento en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

J.A. Martínez, J. Bugés y E. Rodríguez

Servicio de Medicina Interna  
Hospital de l'Esperit Sant  
Sta. Coloma de Gramenet. Barcelona.

Es un hecho incuestionable que entre el 50 y 100 % de los pacientes que sufren de EPOC albergan gérmenes en sus vías aéreas<sup>1-6</sup> y hay evidencia de que estos microorganismos son responsables, al menos en parte, de un proceso inflamatorio caracterizado por la presencia de neutrofilia en las secreciones respiratorias.

La esterilidad normal del árbol traqueobronquial ha de considerarse el resultado de un balance favorable al ser humano entre el acceso de los microorganismos a las vías aéreas y su proliferación por un lado, y varios mecanismos defensivos que tienden a eliminarlos por el otro. Los gérmenes hallados en los pacientes con EPOC (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* y *Moraxella [Branhamella] catarrhalis* en orden decreciente de importancia) son habitantes normales de la faringe<sup>7</sup> y, por tanto, tienen asegurado el acceso al tracto respiratorio inferior mediante la microaspiración del contenido orofaríngeo, un fenómeno fisiológico que ocurre en la mayoría de los individuos durante el sueño<sup>8</sup>. En condiciones normales, sin embargo, estos microorganismos no llegan probablemente a establecer contacto con el epitelio respiratorio, sino que son retenidos en la capa mucosa suprayacente por varias glicoproteínas (mucinas, fibronectina) o la propia IgA-secretoria y drenados eficazmente al exterior por el aparato mucociliar<sup>9-11</sup>. Este sistema de arrastre es capaz de transportar una partícula desde un bronquiolo terminal hasta la glotis (17-32 cm) en menos de 90 minutos, período de tiempo seguramente inferior al que necesita una bacteria para multiplicarse *in vivo*.

La presencia de una población bacteriana estable en las vías aéreas de los enfermos afectados de EPOC sugiere, pues, la existencia de una alteración estructural que determina ya sea un aumento de la adhesividad de los gérmenes al epitelio, ya sea un trastorno del arrastre mucociliar, ya sea una combinación de ambos elementos. Hay pruebas, en efecto, de que las cepas de *H. influenzae* no típicas características de los pacientes con EPOC tienden a asociarse sólo con áreas de epitelio respiratorio lesionado<sup>12</sup>, muy frecuentes en

este tipo de enfermos<sup>13</sup>. Por otro lado, el menoscabo del arrastre mucociliar es un fenómeno constante en los individuos que adolecen de bronquitis crónica, aunque no parece guardar relación con el grado de obstrucción al flujo aéreo<sup>14</sup>. Es posible que los pacientes afectados de EPOC que mantienen estériles sus vías aéreas sufran menos deterioro del sistema de arrastre mucociliar que los que presentan gérmenes en las mismas, aunque el grado de trastorno funcional sea semejante; esta hipótesis, que explicaría la ausencia de bacterias en un subgrupo de enfermos, no ha sido investigada de forma directa. La disfunción del aparato mucociliar es, presumiblemente, el elemento patogénico común que determina la presencia de gérmenes en las vías aéreas de los pacientes con entidades diversas como el síndrome del cilio inmóvil, la fibrosis quística o las bronquiectasias de cualquier etiología. En el paciente con "EPOC inespecífica", el daño lo inician probablemente varias sustancias ciliotóxicas contenidas en el humo del tabaco y termina fijándose cuando ocurren los cambios histológicos característicos, como son las anomalías ultraestructurales de los cilios, la sustitución del epitelio ciliar de los bronquiolos por células mucosecretoras, la denudación del epitelio respiratorio y la metaplasia escamosa<sup>11,13</sup>. La hipersecreción de moco y los cambios sutiles de sus propiedades viscoelásticas contribuyen al deterioro del arrastre mucociliar, y la infección bacteriana o vírica no hacen sino agravar la situación por mecanismos que se comentarán más adelante.

Son múltiples los argumentos que refrendan la patogenicidad de los gérmenes que pueblan las vías aéreas de la mayoría de los pacientes EPOC. En primer lugar, la asociación de pus y bacterias en las secreciones respiratorias es una evidencia clínica repetidamente verificada<sup>15</sup>, que constituye de hecho el puntal de la teoría bacteriana de las exacerbaciones de la EPOC, ya que la purulencia del esputo es un componente frecuente, aunque no constante, de las mismas. Por otro lado, en estudios destinados a evaluar la historia natural de la EPOC ha podido correlacionarse la presencia en el suero de precipitinas específicas contra *H. influenzae* y, en menor grado, frente a *S. pneumoniae*<sup>16,17</sup> con la frecuencia de expectoración

*Arch Bronconeumol* 1992; 28:247-252



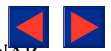
purulenta. En el mismo sentido apuntan otros trabajos que han relacionado de una forma directa los niveles de varios índices de actividad leucocitaria e inflamación bronquial con la presencia de gérmenes en las secreciones respiratorias. En un estudio reciente<sup>18</sup>, caracterizado por la escasa frecuencia (50 %) con que se aislaron gérmenes en las muestras obtenidas mediante catéter telescópico de pacientes que requerían ventilación mecánica como consecuencia de una exacerbación, la única diferencia entre el grupo de infectados y no infectados, además del grado de fiebre, era la concentración muy superior de leucocitos en la secreción bronquial de los primeros. Por último, sería improbable que una presencia bacteriana como la existente en las vías aéreas de los pacientes con EPOC no resultara piógena. La infección bronquial en estos individuos se caracteriza por ser a menudo polimicrobiana y de alta densidad, con concentraciones de gérmenes del orden de  $10^6/\text{ml}^{2,5,6}$ , niveles sólo alcanzados, aparte de en la EPOC, en caso de neumonía.

Existe evidencia de que varios productos metabólicos de las bacterias y los leucocitos polimorfonucleares (LPMN) pueden ser lesivos para el aparato respiratorio. Los gérmenes habituales, como *H. influenzae* y neumococo, producen sustancias ciliotóxicas y estimulantes de la secreción bronquial que podrían colaborar al deterioro del arrastre mucociliar<sup>19</sup>. Varias especies de Gram negativos, en particular *H. influenzae* y *H. parainfluenzae*, sintetizan cantidades clínicamente significativas de histamina que podrían contribuir a la contracción del músculo liso respiratorio, a la hiperproducción de moco, al aumento del tono vagal y a la inflamación bronquial<sup>20</sup>. Los LPMN contienen diversas proteasas, la más importante de las cuales es la elastasa, con capacidad para deteriorar la función del aparato mucociliar e hidrolizar la elastina y otras proteínas que constituyen el material de soporte de las estructuras broncopulmonares<sup>21</sup>. La administración de elastasa a los animales de experimentación produce enfisema en el parénquima pulmonar y metaplasia de células secretoras en las vías aéreas, hallazgos histológicos típicos de la EPOC<sup>13</sup>. Los LPMN sintetizan también inactivadores (radicales libres de oxígeno, metaloproteinasas) del principal sistema antiproteasa del aparato respiratorio, a los que cabría atribuir la presencia de actividad elastolítica en el esputo infectado de los pacientes con EPOC o que sufren de bronquiectasias y supuración bronquial crónica<sup>18,22</sup>. En este último grupo de enfermos, la purulencia y la actividad elastolítica del esputo desaparecen o se mantienen a niveles bajos cuando un tratamiento antibiótico adecuado consigue reducir de forma significativa la concentración bacteriana bronquial<sup>23,24</sup>. Todo ello sugiere, en fin, que la presencia de altas densidades de bacterias y de LPMN en las vías respiratorias de los individuos con EPOC puede ser responsable tanto del deterioro funcional y clínico transitorio que caracteriza a las exacerbaciones agudas como de la lesión progresiva del aparato respiratorio, si la situación se mantiene.

El hallazgo reciente de que la neutrofilia en el esputo de los pacientes con bronquitis crónica está directamente relacionada con el volumen de la expectoración y el grado de obstrucción al flujo aéreo<sup>25</sup>, parece confirmar el papel patogénico de los LPMN en la EPOC, cuya base probablemente sea el desequilibrio en el balance proteasa-antiproteasa del aparato respiratorio. En apoyo de esta teoría se ha comprobado que en los pacientes con EPOC sin deficiencia del inhibidor de proteasa alfa-1, la cantidad total de elastasa presente en el lavado broncoalveolar es directamente proporcional (y la capacidad antielastasa indirectamente proporcional) al grado de enfisema<sup>26</sup>.

Aunque la presencia de bacterias en las vías aéreas de los pacientes con EPOC probablemente sea perjudicial y pueda contribuir a la disfunción transitoria o progresiva del aparato respiratorio, es indudable que los gérmenes no son el agente etiopatogénico primario, mérito que corresponde en la mayoría de los casos al humo del tabaco<sup>27</sup>. No obstante, las vías fisiopatológicas de la lesión respiratoria inducida por el tabaco y las bacterias posiblemente coinciden en algunos puntos, como la actuación excesiva y no compensada de las proteasas de los LPMN. El humo del tabaco induce la síntesis por los macrófagos de un factor quimiotáctico para los neutrófilos y puede inactivar por oxidación al inhibidor de proteasa alfa-1<sup>28</sup>. En el momento actual no se dispone de estudios que hayan cuantificado la importancia relativa de los distintos estímulos neutrofilicos en los pacientes con EPOC.

Uno de los aspectos aún controvertidos en relación con el papel de la infección en la EPOC es su relevancia en las exacerbaciones. El término exacerbación aguda suele utilizarse para designar cualquier aumento de los síntomas habituales (disnea, tos, volumen de expectoración), en un paciente con EPOC. De lo comentado antes puede deducirse que la infección bacteriana juega un papel importante sólo en aquellas exacerbaciones en las que la purulencia del esputo es uno de los criterios de definición. Es obvio que los gérmenes piógenos no están implicados en la totalidad de los casos, como lo demuestra el hecho de que en un porcentaje variable de enfermos las secreciones respiratorias obtenidas durante los episodios de agudización sean estériles. Parte de estas exacerbaciones pueden deberse a virus o a bacterias atípicas (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Coxiella burnetii*, *Chlamydia pneumoniae*)<sup>29,31</sup>, aunque la causa de una proporción de ellas es completamente desconocida. Un argumento esgrimido a menudo para cuestionar la implicación bacteriana en las exacerbaciones purulentas de la EPOC, es la evidencia de que los mismos gérmenes aislados durante las agudizaciones se encuentran en las vías aéreas de al menos el 50 % de los pacientes con bronquitis crónica estable<sup>17</sup>. Que los microbios sean los mismos no significa, sin embargo, que la situación sea idéntica en ambas circunstancias. Tanto la evidencia experimental de que el aflujo de LPMN al aparato respiratorio es directamente proporcional al inóculo bacteriano<sup>32,33</sup>, como el estudio de la dinámica de la celularidad del esputo durante las



exacerbaciones purulentas<sup>34</sup>, sugieren que estas últimas se asocian y probablemente son debidas a un aumento de la concentración habitual de gérmenes en las vías aéreas previamente colonizadas. El hecho ya comentado de que en los pacientes con supuración bronquial crónica sea posible lograr y mantener una expectoración mucosa en tanto se administren antibióticos que reduzcan la carga bacteriana bronquial apoya esta tesis. En la mayoría de los casos, sin embargo, desconocemos los factores determinantes del aumento de la población bacteriana que conduce a la exacerbación. Presumiblemente, en una vía aérea colonizada, cualquier evento que cause un daño adicional del aparato mucociliar determinará un aumento de la densidad de gérmenes, y a este hecho cabe atribuir las exacerbaciones purulentas en las que se documenta infección por virus o bacterias atípicas<sup>35</sup>. Aunque es posible que factores ambientales jueguen también algún papel, desconocemos la causa de la mayoría de las supuestas fluctuaciones de la población bacteriana bronquial en los pacientes con EPOC.

En los párrafos anteriores se ha aportado evidencia de que los gérmenes que habitan en las vías respiratorias de los enfermos afectados de bronconeumopatía crónica no son colonizadores inocentes y de que al menos se encuentran implicados en aquellas situaciones en las que se produce expectoración purulenta. A este respecto, los pacientes con EPOC pueden clasificarse en dos grandes grupos. Uno de ellos se caracteriza por la presencia de bronquiectasias y supuración bronquial crónica. En estos enfermos existen pocas dudas sobre el papel lesivo de la infección y los datos preliminares sugieren que la administración de antibióticos de forma intermitente o continuada, con el objetivo de disminuir la carga bacteriana bronquial, puede frenar el deterioro progresivo del aparato respiratorio<sup>36</sup>. El otro grupo sufre de EPOC "inespecífica". Tales individuos producen cotidianamente una cierta cantidad de expectoración mucosa que sólo se torna purulenta de forma episódica, coincidiendo a menudo con otros signos de deterioro clínico y funcional para constituir lo que se denomina exacerbación aguda. En la EPOC convencional no existe evidencia directa de que la presencia de gérmenes en las vías aéreas o el número de exacerbaciones influyan en la historia natural de la enfermedad<sup>15</sup>, aunque es indudable que a corto plazo las agudizaciones se acompañan con frecuencia de un deterioro clínico y funcional significativo y son una causa relevante de morbilidad<sup>37</sup>. Las consideraciones expuestas justificarían medidas antiinfecciosas agresivas, en particular el uso de antibióticos, en los enfermos con supuración bronquial crónica y una utilización más discreta, limitada a las exacerbaciones purulentas, en la EPOC convencional.

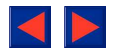
La eficacia de los antibióticos en las exacerbaciones de la EPOC ha sido, sin embargo, un tema seriamente cuestionado a la luz de los datos obtenidos de varios ensayos clínicos controlados<sup>16,38</sup>. La controversia se debe a que la mitad de las exacerbaciones se resuelven sin antimicrobianos, y a que el beneficio adicional brindado por las pautas usuales de antibióticos, a

menudo orales y a dosis bajas, es real pero modesto. Los trabajos "negativos" suelen adolecer de muestras pequeñas. En 1987, Anthonisen publicó un extenso estudio de 362 exacerbaciones, en el que demostró que los antibióticos producían un beneficio estadísticamente significativo sobre el placebo, con una diferencia global en la tasa de éxitos entre ambos grupos del 13 % (68 % frente a 55 %)<sup>39</sup>. Esta cifra, poco impresionante desde el punto de vista clínico, adquiría mayor relevancia, hasta un 20 %, al considerar las exacerbaciones que cursaban con la tríada de aumento de la disnea, aumento del volumen de la expectoración y purulencia del esputo. Otros argumentos en favor de los antibióticos y quizá no menos importantes que la "tasa de éxitos" eran un porcentaje menor, casi del 50 %, de pacientes que sufrían deterioro clínico, y una recuperación más rápida de las alteraciones funcionales en el grupo tratado. Aunque el trabajo de Anthonisen no establece correlaciones clínico-microbiológicas, el hecho de que los pacientes más beneficiados fueran aquellos que presentaran junto a la disnea, aumento del volumen de la expectoración y purulencia del esputo, sugiere que los antibióticos favorecieron sobre todo las exacerbaciones en las que la infección bacteriana estaba probablemente más implicada.

La moderada eficacia de los antibióticos en las agudizaciones de la EPOC puede atribuirse, al menos en parte, a la utilización inadecuada de los mismos. Sorprende la escasa incidencia que sobre el diseño de las pautas de tratamiento han tenido hasta hace poco hechos cruciales como la naturaleza supurada de la infección, los inóculos elevados de gérmenes, la frecuente implicación de varios microbios y, sobre todo, el asentamiento de las bacterias en un espacio donde suele ser difícil que los antibióticos alcancen concentraciones microbicidas. No obstante, el entusiasmo terapéutico al que podría conducir el abordaje de las exacerbaciones purulentas de la EPOC como si fueran un absceso visceral o una meningitis, procesos similares desde un punto de vista infectológico estricto, probablemente tampoco está justificado. Teniendo en cuenta la fisiopatología de la infección en la EPOC, el objetivo del tratamiento antimicrobiano en las exacerbaciones no es tanto la erradicación permanente de las bacterias, lo cual parece imposible mientras sea irreparable el menoscabo del aclaramiento mucociliar, como el descenso de la concentración de gérmenes a niveles subpiógenos.

El carácter supurado de las exacerbaciones de la EPOC sugiere que el drenaje de las secreciones purulentas deba ser un aspecto esencial del tratamiento y pueda en muchos casos controlar la infección sin el concurso de antibióticos. La necesidad de respirar aire ha hecho del árbol traqueobronquial un sistema "abierto" con una sorprendente capacidad para mantener el drenaje de secreciones a pesar del deterioro grave del aparato mucociliar. Mecanismos como la tos en las vías aéreas grandes y el transporte de doble fase en los bronquiolos aseguran un cierto movimiento del contenido traqueobronquial, que puede mejorarse con





las medidas farmacológicas y fisioterapéuticas que se suelen aplicar a los pacientes con EPOC durante los períodos de exacerbación<sup>40</sup>.

Es obvio que para conseguir una actividad antimicrobiana óptima, el antibiótico debe alcanzar concentraciones inhibitorias en el lugar de la infección, en el caso que nos ocupa las secreciones respiratorias que cubren la superficie luminal de la mucosa bronquial. Este principio de sentido común ha sido confirmado en la clínica, pues en varios estudios se ha podido correlacionar la respuesta satisfactoria de las exacerbaciones agudas de la EPOC con la presencia de niveles de antibióticos en el esputo superiores a la concentración inhibitoria mínima (CIM) para el patógeno aislado<sup>41</sup>. Sin embargo, conseguir niveles inhibitorios en las secreciones bronquiales frente a los gérmenes implicados no siempre es fácil. Desde un punto de vista farmacocinético, las vías aéreas se comportan como grandes reservorios con relaciones entre la superficie de difusión y el volumen donde ha de concentrarse el fármaco muy bajas. Este hecho determina que los antibióticos alcancen en las secreciones respiratorias niveles inferiores (aunque proporcionales) a los del plasma, que la concentración máxima se produzca con retraso respecto al suero y que la vida media del antimicrobiano en el interior de la luz bronquial se alargue<sup>42</sup>. La disparidad entre los niveles alcanzados en el plasma y en el esputo se magnifica cuando la vida media del antibiótico es corta ( $< 2,5$  horas), como ocurre con la mayoría de los beta-lactámicos, los aminoglicósidos, la tetraciclina y la eritromicina, cuyas concentraciones máximas en las secreciones respiratorias son inferiores al 25 % de las séricas correspondientes. En el caso de los antibióticos con vidas medias largas ( $> 2,5$  h), la disparidad es menor y los niveles máximos alcanzados en las secreciones bronquiales superan siempre al 50 % de los séricos simultáneos; así sucede con el trimetoprim, la rifampicina, el cloranfenicol, algunos macrólidos (oleandomicina, espiramicina), la clindamicina y las modernas quinolonas. La tasa de penetración de la ceftriaxona y la doxiciclina es aparentemente baja (4 y 18 % respectivamente) a pesar de una vida media prolongada, pero ello es atribuible a su elevada fijación proteica<sup>41,43</sup>. El único medio de que dispone el médico para lograr mejores niveles de un antibiótico dado en el esputo, consiste en aumentar las dosis individuales del mismo con el fin de elevar el gradiente de concentración entre el plasma y la luz bronquial. El alargamiento de la vida media del fármaco en el interior del bronquio permite, por otra parte, espaciar las dosis mucho más de lo que sería apropiado atendiendo a su eliminación plasmática, hasta doce horas en el caso de antibióticos cuya semivida sea inferior a 2,5 horas y cada doce o incluso veinticuatro horas para los que excedan ese valor. Estos principios teóricos han sido refrendados en la práctica, al menos parcialmente, por los resultados terapéuticos obtenidos con la amoxicilina. Una dosis oral de este antibiótico suficiente para asegurar un nivel bactericida en el esputo frente a *H. influenzae* (3 gramos) administrada cada 12 horas durante 3-7

días ha resultado muy efectiva en el tratamiento de las exacerbaciones purulentas de los pacientes con bronquiectasias<sup>44</sup> y es al menos tan eficaz como una pauta convencional (500 mg/8 horas durante una semana) en las agudizaciones de la bronquitis crónica<sup>45</sup>. Mientras que el espaciamiento de las dosis mejora siempre el cumplimiento de la prescripción, su cuantía está limitada obviamente por la eventual toxicidad del fármaco. En cualquier caso, es probable que resulten igual de efectiva y no más tóxicas, pautas en las cuales la dosis cotidiana total prevista del antibiótico se distribuya a lo sumo en dos tomas al día.

Nuestro medio se caracteriza por un elevado número de cepas de neumococo, *H. influenzae* y *M. catarrhalis* resistentes a los antibióticos tradicionales<sup>46-48</sup>. El 44 % de las cepas de *S. pneumoniae* muestran una sensibilidad disminuida a la penicilina (CIM  $> 0,12$  mg/l), fenómeno que se hace extensivo a la ampicilina y sus derivados, a las cefalosporinas orales y parenterales de segunda generación (cefuroxima, cefonicid), a las cefalosporinas orales de tercera generación (cefixima) y a algunas parenterales de tercera generación como la ceftacidima. Además, alrededor del 15 % de neumococos son resistentes a los macrólidos, casi a la mitad a las tetraciclinas y al cloranfenicol y alrededor de dos tercios al cotrimoxazol. Excepto en algunos casos de elevada resistencia a la penicilina (CIM  $> 2$  mg/l), *S. pneumoniae* permanece sensible a la cefotaxima o la ceftriaxona y es uniformemente susceptible a los glicopéptidos (vancomicina, teicoplanina). Por otro lado el 35 % de las cepas de *H. influenzae* y la práctica totalidad de *M. catarrhalis* producen beta-lactamasa y son resistentes a la ampicilina y sus derivados, pero mantienen una buena sensibilidad a las combinaciones de amoxicilina e inhibidores de las beta-lactamasas (ácidos clavulánico, sulbactam), a todas las cefalosporinas de segunda y tercera generación orales o parenterales y a las quinolonas modernas (ciprofloxacino, ofloxacino). La síntesis de beta-lactamasa tiene especial importancia dada la elevada frecuencia con que la infección bronquial es polimicrobiana, ya que el enzima producido por uno de los gérmenes, aunque no sea el predominante, puede inactivar a la ampicilina y sus análogos. Aproximadamente dos tercios de las cepas de *H. influenzae* son asimismo resistentes al cotrimoxazol y a las concentraciones alcanzables en plasma de eritromicina y cefaclor, mientras que el 25 % muestran resistencia a la tetraciclina. *M. catarrhalis* mantiene una buena sensibilidad a eritromicina, tetraciclina y cotrimoxazol.

Si se tienen en cuenta los niveles de antibiótico alcanzables en las secreciones respiratorias y las CIMs de los gérmenes de nuestro entorno resulta obvio que con las dosis habituales de amoxicilina, tetraciclinas, cotrimoxazol y cefaclor no se conseguirá inhibir más allá del 40-65 % de las cepas de *H. influenzae* o neumococo. Frente a *H. influenzae*, el principal agente implicado, sólo las tetraciclinas mantienen una actividad moderada, mientras que únicamente la amoxicilina resulta en la práctica efectiva contra el neumococo. No obstante, con una dosis de amoxicilina de 3 gra-



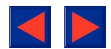
mos cada 12 horas cerca del 65 % de las cepas de *H. influenzae* serían susceptibles. La adición de inhibidores de beta-lactamasa a la amoxicilina, en particular el ácido clavulánico, no mejora el rendimiento de ésta frente al neumococo, pero puede elevar el porcentaje de cepas susceptibles de *H. influenzae* al 75-80 % y el de *M. catarrhalis* a cerca del 100 %. El cefaclor y el cotrimoxazol resultan en la práctica inútiles, ya que menos del 40 % de las cepas de *H. influenzae* y neumococo son inhibidos por las concentraciones que pueden alcanzarse en el esputo. Los niveles de eritromicina obtenidos en las secreciones respiratorias inhiben alrededor del 80 % de las cepas de neumococo y casi todas las de *M. catarrhalis*, pero no más del 5 % de las de *H. influenzae*. Esta situación es generalizable al resto de los macrólidos, incluidos probablemente la claritromicina. El ciprofloxacino, el ofloxacino y la cefixima administradas a dosis normales alcanzan concentraciones bactericidas en el esputo contra la práctica totalidad de las cepas de *H. influenzae* y *M. catarrhalis*, pero no serán eficaces frente a por lo menos el 40 % de los neumococos. Es posible que en el futuro la introducción de quinolonas más activas contra gram positivos solvante este problema. El éster axetilo de la cefuroxima y el cefonicid, en dosis diarias de 1-2 gramos por vía oral e intramuscular, respectivamente, proporcionarían cobertura frente a dos terceras partes de los neumococos y más de 90 % de las cepas de *H. influenzae* y *M. catarrhalis*. Las cefalosporinas de tercera generación cefotaxima y ceftriaxona son extremadamente activas contra todos los agentes implicados en las exacerbaciones. No obstante, el elevado coste de las mismas y la necesidad de administración parenteral, aunque la ceftriaxona puede administrarse por vía intramuscular una vez al día, hacen poco justificable su empleo en la mayoría de los casos.

En resumen y desde un punto de vista práctico, es opinión de los autores que existen suficientes argumentos científicos para indicar la utilización de antibióticos en las exacerbaciones de la EPOC que cursan con expectoración purulenta. El antibiótico de elección en nuestro entorno sería un beta-lactámico que comprendiera en su espectro tanto las cepas de *H. influenzae* productoras de beta-lactamasa como al neumococo. Una vez asumida la decisión de tratar y elegido el fármaco, este debe administrarse a las dosis que garanticen la obtención de niveles inhibitorios en las secreciones respiratorias. Por último, es probable que tres a siete días de tratamiento resulten tan eficaces para resolver la exacerbación aguda como pautas más prolongadas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Lee AW, McNaught W. Bacteriology of lower-respiratory-tract secretions, sputum, and upper-respiratory-tract secretions in "normals" and chronic bronchitis. *Lancet* 1959; ii:1.112-1115.
2. Laurenzi GA, Potter RT, Kass EH. Bacteriologic flora of the lower respiratory tract. *N Engl J Med* 1961; 265:1.273-1.278.
3. Jordan GW, Wong GA, Hoeprich PD. Bacteriology of the lower respiratory tract as determined by fiberoptic bronchoscopy and transtracheal aspiration. *J Infect Dis* 1976; 134:428-435.

4. Haas H, Morris JF, Samson S, Kilbourn JP, Kim PJ. Bacterial flora of the respiratory tract in chronic bronchitis; comparison of transtracheal, fiberbronchoscopic, and oropharyngeal sampling methods. *Am Rev Respir Dis* 1977; 116:41-47.
5. Vereen L, Smart LM, George RB. Antibody coating and quantitative cultures of bacteria in sputum and bronchial brush specimens from patients with stable chronic bronchitis. *Chest* 1986; 90:534-536.
6. Fagon JY, Chastre J, Trouillet JL et al. Characterization of diseal bronchial microflora during acute exacerbation of chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142:1.004-1.008.
7. Mackowiak PA. The normal microbial flora. *N Engl J Med* 1982; 307:83-93.
8. Huxley EJ, Viroslav J, Gray WR, Pierce AK. Pharyngeal aspiration in normal adults and patients with depressed consciousness. *Am J Med* 1978; 64:564-567.
9. López-Vidriero MT. Mucus as a natural barrier. *Respiration* 1989; 55(suppl 1):28-32.
10. Hornick DB. Pulmonary host defense: defects that lead to chronic inflammation of the airway. *Clin Chest Med* 1988; 9: 669-678.
11. Konietzko N. Mucus transport and inflammation. *Eur J Respir Dis* 1986; 69(suppl 147):72-79.
12. Read RC, Wilson R, Rutman A et al. Interaction of nontypable *Haemophilus influenzae* with human respiratory mucosa *in vitro*. *J Infect Dis* 1991; 163:549-558.
13. Waner A. The role of mucus in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1990; 97(suppl):11-15.
14. Goodman RM, Yergin BM, Landa JF, Golinvaux MH, Sackner MA. Relationship of smoking history and pulmonary function test to tracheal mucous velocity in nonsmokers, young smokers, ex-smokers, and patients with chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 1978; 117:205-214.
15. Roberts DE. Microbiological investigation of sputum. En: *Strategies for the management of chronic bronchial sepsis*. Davies RJ ed. The Medicine Publishing Foundation Symposium Series 12; Oxford 1983; 21-27.
16. May JR, Peto R, Fletcher CM. A study of *Haemophilus influenzae* precipitins in the serum of working men in relation to smoking habits, bronchial infection, and airway obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1973; 108:460-468.
17. Tager I, Speizer FE. Role of infection in chronic bronchitis. *N Engl J Med* 1975; 13:563-571.
18. Stockley RA, Burnett D. Alpha<sub>1</sub>-antitrypsin and leukocyte elastase in infected and noninfected sputum. *Am Rev Respir Dis* 1979; 120:1.081-1.086.
19. Wilson R, Cole PJ. The effect of bacterial products on ciliary function. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138(suppl):49-53.
20. Devalia JL, Grady D, Harmanyeri Y, Tabaqchali S, Davies RJ. Histamine synthesis by respiratory tract microorganisms: possible role in pathogenicity. *J Clin Pathol* 1989; 42:516-522.
21. Sibille Y, Reynolds HY. Macrophages and polymorphonuclear neutrophils in lung defense and injury. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141:471-501.
22. Stockley RA, Hill SL, Morrison HM, Starkie CM. Elastolytic activity of sputum and its relation to purulence and to lung function in patients with bronchiectasis. *Thorax* 1984; 39:408-413.
23. Stockley RA. The pathogenic role of proteolytic enzymes in bronchiectasis. En *Strategies for the management of chronic bronchial sepsis*. Davies RJ ed. Oxford The Medicine Publishing Foundation Symposium Series 12; 1983; 53-41.
24. Curri DC, Higgs E, Metcalfe S, Roberts DE, Cole PJ. Simple method of monitoring colonising microbial load in chronic bronchial sepsis: pilot comparison of reduction in colonising microbial load with antibiotics given intermittently and continuously. *J Clin Pathol* 1987; 40:830-836.
25. Thompson AB, Daughton D, Robbins RA, Ghafouri MA, Oehlerking M, Rennard SI. Intraluminal airway inflammation in chronic bronchitis. Characterization and correlation with clinical parameters. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:1.527-1.537.
26. Fujita J, Nelson NL, Daughton DM et al. Evaluation of elastase and antielastase balance in patients with chronic bronchitis and pulmonary emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142:57-62.
27. Burrows B. Airway obstructive diseases: pathogenetic mechanisms and natural history of the disorders. *Med Clin North Am* 1990; 74:547-559.



28. Hunninghake GW, Crystal RG. Cigarette smoking and lung destruction. Accumulation of neutrophils in the lungs of cigarette smokers. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128:833-838.
29. Carilli AD, Gohd RS, Gordon W. A virologic study of chronic bronchitis. *N Engl J Med* 1964; 270:123-127.
30. Stenhouse AC. Viral antibody levels and clinical status in acute exacerbations of chronic bronchitis: a controlled prospective study. *B Med J* 1968; 3:287-290.
31. Grayston JT, Wang SP, Kuo CC, Campbell LA. Current knowledge on *Chlamydia pneumoniae*, strain TWAR, an important cause of pneumonia and other acute respiratory diseases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1989; 8:1991-1202.
32. Toews GB, Gross GN, Pierce AK. The relationship of inoculum size to lung bacterial clearance and phagocytic cell response in mice. *Am Rev Respir Dis* 1979; 120:559-566.
33. Onofrio JM, Toews GB, Lipscomb MF, Pierce AK. Granulocyte-alveolar-macrophage interaction in the pulmonary clearance of *Staphylococcus aureus*. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127:335-341.
34. Medici TC, Chodosh S. Sputum cell dynamic in bacterial exacerbations of chronic bronchial disease. *Arch Intern Med* 1972; 129:597-603.
35. Pavia D. Acute respiratory infections and mucociliary clearance. *Eur J Respir Dis* 1987; 71:219-226.
36. Cole P. Host-microbial interactions in chronic respiratory disease. In *Recent Advances in Infection*. Reeves DS, Geddes AM Ed. London Churchill Livingstone: 1989; 141-151.
37. Leeder SR. Role of infection in the cause and course of chronic bronchitis and emphysema. *J Infect Dis* 1975; 131:731-741.
38. Nicotra MB, Rivera M, Awe RJ. Antibiotic therapy of acute exacerbations of chronic bronchitis. A controlled study using tetracycline. *Ann Intern Med* 1982; 97:18-21.
39. 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.
40. Richardson PS. The function of the airway mucosa. En: *Bacterial infections of respiratory and gastrointestinal mucosae*. Donachie W, Griffiths E, Stephen J ed. Oxford IRL Press: 1988; 1-8.
41. Vacke Y, Pawels R, Van der Straeten M. Pharmacokinetics of antibiotics in the lungs. *Eur Respir J* 1990; 3:715-722.
42. Barza M, Cuchural G. General principles of antibiotic tissue penetration. *J Antimicrob Chemother* 1985; 15(suppl A):59-75.
43. Bergogne-Berezin E. Penetration of antibiotics into the respiratory tree. *J Antimicrob Chemother* 1981; 8:171-174.
44. Cole PJ, Roberts DE, Davies SF, Knight RK. A simple oral antimicrobial regimen effective in severe chronic bronchial suppuration associated with culturable *Haemophilus influenzae*. *J Antimicrob Chemother* 1983; 11:109-113.
45. Bennett JB, Crook SJ, Shans EJ, Davies RJ. A randomized double blind controlled trial comparing two amoxicillin regimens in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *J Antimicrob Chemother* 1988; 21:225-232.
46. Perea EJ, Garcia-Iglesias MC, Martín Álvarez R et al. Resistencia en *Haemophilus influenzae* en España. *Enf Infec Microbiol Clin* 1988; 6:120-126.
47. Fenoll A, Martín Bourgon C, Muñoz R, Vicioso D, Casal J. Serotype distribution and antimicrobial resistance of *Streptococcus pneumoniae* isolates causing systemic infections in Spain, 1979;1989. *Rev Infect Dis* 1991; 13:55-60.
48. Wallace RJ, Nash DR, Seingrube VA. Antibiotic susceptibilities and drug resistance in *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*. *Am J Med* 1990; 88(suppl 5A):46-50