

## Tratamiento antimicrobiano de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en el anciano

Antoni Torres Martí<sup>a</sup>, José Antonio Quintano Jiménez<sup>b</sup>, Mikel Martínez Ortiz de Zárate<sup>c</sup>, Carlos Rodríguez Pascual<sup>d</sup>, José Prieto Prieto<sup>e</sup> y Rafael Zalacaín Jorge<sup>f</sup>

<sup>a</sup>Grupo Tuberculosis e Infecciones Respiratorias de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Servicio de Neumología y Alergia Respiratoria. Instituto Clínico del Tórax. Hospital Clínic. Barcelona. España.

<sup>b</sup>Grupo de Trabajo de Aparato Respiratorio de la Sociedad Española de Medicina Rural y Generalista. Centro de Salud de Lucena. Córdoba. España.

<sup>c</sup>Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias. Servicio de Urgencias. Hospital de Basurto. Basurto. Vizcaya. España.

<sup>d</sup>Sociedad Española de Geriátría y Gerontología. Servicio de Geriátría del Hospital Meixoeiro. Vigo. Pontevedra. España.

<sup>e</sup>Fundación para el Estudio de la Infección. Departamento de Microbiología. Facultad de Medicina Universidad Complutense. Madrid. España.

<sup>f</sup>Grupo Tuberculosis e Infecciones Respiratorias de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Servicio de Neumología. Hospital de Cruces. Baracaldo. Vizcaya. España.

### INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN DEL CONSENSO. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS. IMPACTO DE LA INFECCIÓN RESPIRATORIA EN NUESTRO MEDIO. PECULIARIDADES

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) constituye un problema de salud pública de gran importancia; tiene característicamente un curso crónico y progresivo con exacerbaciones y puede conducir a la incapacidad y a la muerte. Representa una causa frecuente de muerte en nuestro país, tanto en varones como en mujeres, con una mortalidad nada desdeñable<sup>1</sup>.

Es una entidad que se empieza a hacer predominante a partir de la quinta década de la vida, especialmente en varones, pero afecta ampliamente a personas mayores de 65 años, y causa morbilidad y mortalidad<sup>2</sup>, lo que representa un factor añadido dado el aumento de la esperanza de vida y el número elevado de personas mayores de 65 años en nuestro medio<sup>3</sup>.

Estos precedentes, además de darnos una idea de la magnitud del problema, justifican en sí mismos la iniciativa de nuestras sociedades científicas de realizar una puesta en común, desde diversos puntos de vista, de las peculiaridades y de la problemática en la atención del paciente anciano con EPOC.

En el desarrollo de este consenso se ha utilizado una aportación de la bibliografía médica más relevante basada en la evidencia, que abarca el período comprendido entre 1966 y junio de 2005, e incluye el nivel de evidencia de los trabajos originales. Para clasificar la evidencia del estudio y las recomendaciones se han utilizado 3 niveles: nivel de evidencia I, estudios bien conducidos, controlados y aleatorizados; nivel de evidencia II, estudios bien realizados y controlados sin aleatorización (incluyen estudios de cohortes, series de pacientes y estudios de casos y controles), y nivel de evidencia III, estudios de casos y opiniones de expertos.

La guía GOLD<sup>4</sup> define la EPOC como una enfermedad caracterizada por una limitación al flujo aéreo no completamente reversible, habitualmente progresiva y asociada a una respuesta inflamatoria pulmonar frente a partículas nocivas o gases; además hay criterios espirométricos y clínicos que establecen distintos grados de intensidad, características comúnmente aceptadas por otras guías, tanto en el mundo desarrollado (ATS/ERS)<sup>5</sup> como en nuestro entorno más próximo (SEPAR)<sup>6</sup>.

En cuanto a la verdadera incidencia de la entidad, existen grandes dificultades para conocerla con certeza, dado que no se trata de una enfermedad de declaración obligatoria, que su diagnóstico de certeza es espirométri-

De acuerdo con los autores y los editores, este artículo se publica paralelamente y de forma íntegra en las siguientes publicaciones: *Semergen*, REVISTA ESPAÑOLA DE GERIATRÍA Y GERONTOLOGÍA y aparecerá en el volumen 42, Extraordinario 3 de 2006 de la *Revista Archivos de Bronconeumología*.

Correspondencia: Dr. A. Torres.  
Servicio de Neumología y Alergia Respiratoria. Hospital Clínic.  
Villarreal, 170. 08036 Barcelona. España.  
Correo electrónico: atorres@ub.edu

Recibido el 26-6-06; aceptado el 22-8-06.

co, y que gran parte de los estudios no reúnen criterios homogéneos.

En este sentido se pueden destacar los resultados de un exhaustivo trabajo comparativo<sup>7</sup> en el que se analizaban 32 estudios relativos a la prevalencia en diferentes áreas del mundo, siendo llamativa la gran variabilidad de las cifras (s: 0,23-18,3%), probablemente debido a los diferentes métodos de obtención de datos. Si se analizan los estudios más rigurosos, se puede establecer la prevalencia entre el 4 y el 10%, según las áreas geográficas. Algunas otras series, como la del estudio NHANES III, realizado en Estados Unidos, establecen cifras de prevalencia del 14,6% en fumadores, del 6,9% en ex fumadores y del 3,3% en no fumadores, y destacan aspectos ya conocidos, como el aumento de prevalencia con la edad y en varones<sup>8</sup>.

En nuestro medio, el estudio IBERPOC<sup>9</sup>, realizado en España, halló una prevalencia del 9,1% en el grupo de edad entre 40 y 69 años, lo que representa alrededor de 1.200.000 personas en España, sin que exista diagnóstico previo de la enfermedad en el 78% de los casos, dato que confirma la dificultad de establecer la verdadera incidencia de la enfermedad.

Los síntomas respiratorios, tanto agudos como crónicos, son una de las causas más frecuentes de consulta médica, generándose en nuestro país unas 38.000 visitas por millón de habitantes y año, con 3.226 ingresos hospitalarios anuales por millón de habitantes<sup>9</sup>. Todos estos datos nos dan una idea de la magnitud y la importancia de esta dolencia, que es un proceso progresivo, difícilmente curable y lentamente invalidante.

Dentro del ámbito de la atención primaria en España, se considera que las infecciones bronquiales (bronquitis agudas y EPOC reagudizado de causa infecciosa) suponen el 18,7% de todas las consultas por infecciones respiratorias altas y bajas<sup>10</sup>, dato que nos da una orientación sobre la incidencia de la reagudización de la EPOC. En el medio hospitalario, en un estudio epidemiológico realizado en servicios de urgencias hospitalarios (SUH)<sup>11</sup>, las infecciones bronquiales representaban más del 70% de las infecciones respiratorias, y se podría deducir que dado que el 42% de los pacientes incluidos presentaba EPOC, probablemente en muchos casos se trataría de exacerbaciones de origen infeccioso. Finalmente, se considera que en un hospital general los pacientes con EPOC reagudizada representan el 2% de las urgencias médicas, con una tasa promedio anual de cuatro urgencias/1.000 habitantes de los que ingresan el 40% de los casos<sup>12</sup>.

Se debe destacar que, además de la morbilidad y el gasto que la atención a esta enfermedad originan<sup>13</sup>, se da una alta mortalidad. En este sentido, se estima que es la cuarta causa de muerte en todo el mundo, y probablemente sea la segunda causa antes del año 2020<sup>14</sup>, sin desdeñar el aumento en la mortalidad (marcado por la

edad), y su incremento en las mujeres, probablemente marcado por el aumento del consumo de tabaco.

Se aprecia que esta enfermedad tiene un peso importante en la asistencia diaria (de forma global) cuando se aborda un período de edad determinado, en especial la de los pacientes mayores de 65 años. No hay que olvidar que el perfil del paciente con EPOC incluye entre sus características la edad habitualmente mayor de 55 años.

Al analizar las peculiaridades del paciente anciano con EPOC, de entrada se puede afirmar que la edad no es un condicionante en sí mismo. Si se revisan las series existentes en la bibliografía médica, se hace evidente que ni las pruebas diagnósticas<sup>15</sup>, ni las pautas de tratamiento<sup>16</sup>, ni la calidad de vida<sup>17</sup> están condicionadas únicamente por la edad del anciano, sino que se debe valorar si hay otros factores que acompañen a las edades avanzadas y que mediatizan tanto la atención sanitaria como la morbilidad y la mortalidad<sup>18</sup>. En este sentido, el estado mental, el deterioro cognitivo y otras entidades asociadas (diabetes mellitus, cardiopatía, hipertensión arterial, insuficiencia renal, etc.) condicionan diversos grados de comorbilidad<sup>19</sup>. Por lo tanto, cuando tratemos a un anciano con EPOC, se deberán considerar los condicionantes que éste puede tener en la evolución y el abordaje de su tratamiento<sup>20</sup>.

## DEFINICIONES

### Anciano. Grados de ancianidad

Definir a un sujeto como "anciano" es difícil, ya que en numerosas ocasiones la edad biológica no se corresponde con la cronológica. Desde un punto de vista práctico, se ha establecido como límite los 65 años<sup>21,22</sup> y así la inmensa mayoría de los estudios consideran a los sujetos como "ancianos" a partir de esa edad<sup>23-25</sup>. A medida que aumenta la edad, los pacientes tienen más alteraciones del sistema inmunitario y también más comorbilidades, lo que hace que estos pacientes sean más susceptibles a las infecciones, y en concreto a las respiratorias, con una mayor morbimortalidad<sup>26-28</sup>. Por ello sería útil establecer diferentes grados de ancianidad en función de la edad. Hay que mencionar aparte a los individuos ancianos que viven en residencias, que suelen ser pacientes con mayor edad, con más enfermedades basales y con peor estado funcional, en los que las infecciones respiratorias son muy frecuentes, con una etiología más amplia y con una morbimortalidad más elevada<sup>29,30</sup>.

### Bronquitis crónica

La bronquitis crónica se define clínicamente por la presencia de tos y expectoración durante más de 3 meses al año y durante más de 2 años consecutivos, que no sean debidas a otras causas conocidas<sup>6</sup>.

## EPOC

La EPOC es un proceso patológico que se caracteriza por una limitación del flujo respiratorio, que no es completamente reversible. Esta limitación es, por lo general, progresiva, y se asocia con una respuesta anómala a partículas o gases nocivos, fundamentalmente al humo del tabaco<sup>4</sup>.

## Exacerbación

En el curso de la EPOC, lo más característico es la presencia de exacerbaciones, que se caracterizan por un empeoramiento del paciente respecto a su situación basal, más allá de la variabilidad diaria, de comienzo agudo y que requiere un cambio en la medicación habitual<sup>31</sup>. Lo más significativo es el aumento de disnea, a lo que se suelen añadir, a veces, el aumento de expectoración y el esputo purulento.

## Criterios de gravedad

Los criterios de gravedad de una exacerbación vendrán condicionados por el grado de alteración funcional respiratoria, medida por el FEV<sub>1</sub><sup>32,33</sup>, junto con la existencia de comorbilidades y una historia de agudizaciones frecuentes, así como la presencia de una serie de hallazgos físicos, como taquipnea, uso de músculos respiratorios accesorios, alteraciones hemodinámicas y persistencia de los síntomas tras el tratamiento inicial<sup>5,31</sup>.

## Criterios de hospitalización

Entre el 7-10% de los pacientes con una exacerbación ingresan en el hospital. Los criterios de hospitalización serían los siguientes: presencia de comorbilidades, (incluyendo neumonía, arritmia cardíaca, fallo cardíaco congestivo, diabetes mellitus o insuficiencia renal o hepática), respuesta inadecuada al tratamiento ambulatorio; aumento importante de la disnea; incapacidad para comer o dormir debido a ella; empeoramiento de la hipoxemia o de la hipercapnia; estado mental alterado (confusión o letargia); incapacidad del paciente para cuidarse, apoyo domiciliario inadecuado; diagnóstico incierto<sup>5</sup>.

## Recomendaciones cuando no hay evidencia espirométrica

Cuando hay que valorar a un paciente con EPOC que presenta una exacerbación, es fundamental conocer su grado de alteración funcional previo, revelado por su FEV<sub>1</sub>. Éste nos condicionará el tratamiento broncodilatador que se debe administrar, y en el caso de los antibióticos, este grado de obstrucción nos orientará hacia diferentes microorganismos, y nos condicionará también el tratamiento antimicrobiano<sup>33,34</sup>. Pero en la realidad clínica habitual a veces no es posible conocer su alteración funcional, y entonces habrá que considerar una serie de datos clínicos, que nos orientarán acerca de la

gravedad y de la actitud terapéutica. Entre estos datos se considerarán: la edad (> 65 años); la disnea basal; la comorbilidad; el tabaquismo activo; la frecuencia de agudizaciones el año previo ( $\geq 4$  episodios); la oxigenoterapia crónica domiciliaria; el tratamiento continuado con corticoides por vía sistémica; las hospitalizaciones en el año previo y el uso de antibióticos en los 3 meses anteriores<sup>35</sup>.

## RECOMENDACIONES

1. Los criterios de gravedad de una exacerbación vienen condicionados por el grado de alteración funcional del paciente, medida por el FEV<sub>1</sub> (Nivel II).

2. Cuando no es posible conocer el FEV<sub>1</sub> hay que evaluar algunos datos clínicos como la edad, la comorbilidad, la frecuencia de agudizaciones, la oxigenoterapia crónica domiciliaria, el tratamiento antibiótico reciente y el tratamiento continuado con corticoides por vía sistémica (Nivel II).

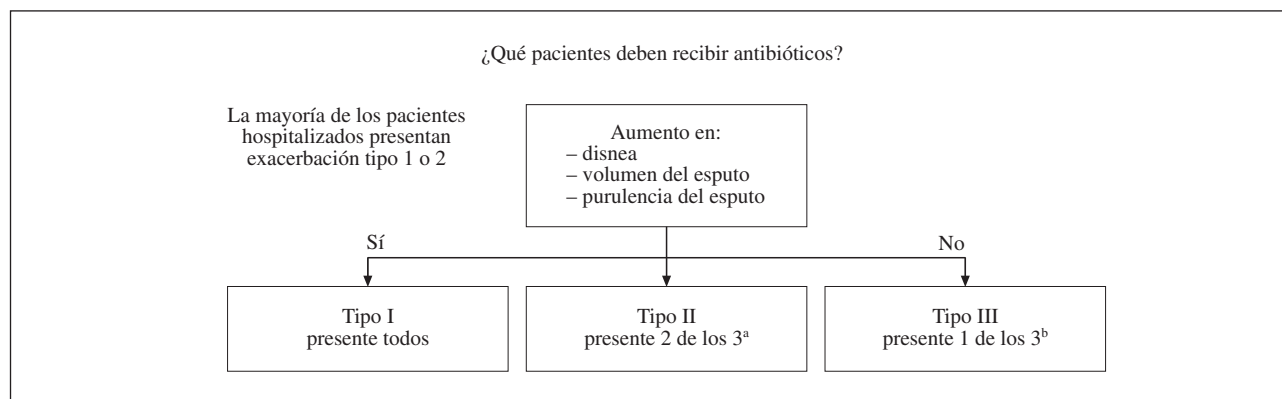
3. La edad ( $\geq 65$  años) de forma aislada no es un criterio de gravedad, ni tampoco para el ingreso hospitalario de un paciente con agudización de EPOC (Nivel II).

## QUIÉN DEBE RECIBIR ANTIBIÓTICOS (Tabla 1)

En la práctica clínica, y en lo que se refiere a las agudizaciones de la EPOC, los médicos deben saber diferenciar entre los pacientes que no requieren antibióticos y aquellos a los que los antibióticos les serían potencialmente beneficiosos. No todos los pacientes con EPOC que presentan una exacerbación tienen que ser tratados con antibióticos. Un metaanálisis<sup>36</sup> que revisó ensayos clínicos controlados y aleatorizados demostró un ligero beneficio en la administración de antibióticos para las exacerbaciones de la EPOC. Este metaanálisis se publicó hace unos años y la mayoría de los antibióticos incluidos en los ensayos analizados fueron menos potentes que los antibióticos de los que se dispone actualmente.

TABLA 1. ¿Quién debe recibir antibióticos?

Los pacientes con agudización tipo III de Anthonisen no deben recibir antibióticos (Nivel I)
Los pacientes con agudización tipo I deben recibir antibióticos (Nivel I)
Los pacientes con agudización tipo II deben recibir antibióticos si el incremento de la purulencia es uno de los síntomas cardinales (Nivel II)
Los pacientes con exacerbación que requieran ventilación mecánica invasiva o no invasiva deben recibir todos antibióticos (Nivel I)



**Figura 1.** ¿Qué pacientes deben recibir antibióticos? <sup>a</sup>Incluida la purulencia. Stockley et al<sup>38</sup>. <sup>b</sup>Más infección respiratoria superior en los 5 días previos, fiebre, aumento de sibilancias, tos, frecuencia respiratoria, frecuencia cardíaca. Anthonisen et al<sup>37</sup>.

El ensayo aleatorizado de Anthonisen, publicado en 1987<sup>37</sup>, demostró un efecto significativamente beneficioso de los antibióticos en los pacientes que presentaban tres síntomas cardinales: incremento de la disnea, incremento del volumen del esputo e incremento de la purulencia del mismo. A estos pacientes se les definió como pacientes de clase I. Además, la administración de antibióticos fue beneficiosa en los pacientes que presentaban dos síntomas cardinales y se les clasificó como de clase II. En la figura 1 se muestra la estratificación de los pacientes exacerbados según Anthonisen. Un artículo publicado recientemente sobre pacientes exacerbados no hospitalizados<sup>38</sup> muestra una clara relación entre la purulencia del esputo y la presencia de bacterias. La presencia de esputo verde presentó una sensibilidad del 94% y una especificidad del 77% para el aislamiento de bacterias en concentraciones, e indica la existencia de un grupo de pacientes que pueden beneficiarse de la terapia antibiótica<sup>39</sup>. Esta información complementa el estudio de Anthonisen, en el sentido de que los pacientes con dos de los síntomas cardinales (clase II), incluyendo la purulencia del esputo (esputo verde), deben ser tratados con antibióticos. Sin embargo, el estudio de Anthonisen fue realizado en pacientes ambulatorios, y los pacientes que requirieron ingreso hospitalario posterior quedaron excluidos. Un estudio reciente ha validado los criterios de Anthonisen en pacientes hospitalizados con EPOC exacerbado, confirmando que la purulencia (subjetiva) del esputo (verde o amarillo) es el factor que mejor refleja la presencia de bacterias<sup>39</sup>.

Dos estudios aleatorizados han clarificado quién debe o no debe recibir antibióticos. Uno de ellos, que estudió a pacientes ambulatorios con síntomas leves (bronquitis crónica simple) no demostró efectos beneficiosos derivados de la administración de antibióticos<sup>40</sup>. Otro estudio de pacientes con EPOC exacerbada que requirieron ventilación artificial demostró que la no-administración de antibióticos se siguió de una mayor mortalidad y una mayor incidencia de neumonía asociada al ventilador<sup>41</sup>. No exis-

ten datos sobre si los pacientes con EPOC que requieren ventilación mecánica no invasiva necesitan imperativamente ser tratados con antibióticos, pero en la práctica clínica deberían seguir las recomendaciones establecidas para los pacientes que requieren ventilación artificial. La mayoría de los pacientes con EPOC que requieren hospitalización tienen un grado avanzado de su enfermedad y pertenecen a las clases I y II de Anthonisen.

Es importante tener en cuenta que los criterios de Anthonisen y la clasificación propuesta en este apartado no se han validado específicamente en la población anciana. La dificultad para expectorar o simplemente la falta de apreciación del color purulento del esputo por parte del paciente puede ser más frecuente en pacientes ancianos, y ello deberá tenerse en cuenta en el momento de valorar la necesidad de tratamiento antibiótico.

## MICROBIOLOGÍA Y DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO

En España, la prevalencia de la EPOC llega a ser del 40,3% en varones mayores de 60 años, fumadores de más de 30 paquetes/año, y del 14,3% en mujeres de iguales condiciones.

La exacerbación de la EPOC es una causa frecuente de consulta, tanto en atención primaria como en los servicios de urgencias hospitalarios, y de ingreso en el hospital<sup>42</sup>. La infección respiratoria, principalmente bacteriana, es la causa más frecuente de la exacerbación<sup>42</sup>. Las bacterias halladas con más frecuencia son *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* y *Chlamydia pneumoniae*. En pacientes con EPOC grave puede aislarse *Pseudomonas aeruginosa*<sup>42-44</sup>. Las demás infecciones se deben a virus (influenza A y B, el sincitial respiratorio y el parainfluenzae) y, más raramente, a otros microorganismos (los llamados "agentes atípicos" *Staphylococcus aureus* y los bacilos Gramnegativos).

El diagnóstico microbiológico en la exacerbación de la EPOC se complica porque muchos de los pacientes tienen bacterias en sus secreciones respiratorias incluso en fase estable de su enfermedad, y estos microorganismos pueden estar presentes en el momento de la exacerbación o pueden ser realmente sus causas<sup>45</sup>. En un elevado porcentaje de pacientes se aíslan microorganismos después del tratamiento, e incluso persisten aquellos aislados al inicio<sup>46</sup>. La dificultad de realizar un diagnóstico etiológico de la exacerbación ha llevado a la propuesta de recomendaciones en función de las características del proceso en los pacientes<sup>47</sup>.

## RECOMENDACIONES

1. Tratamiento empírico, sin diagnóstico microbiológico, en los pacientes que no requieran ingreso hospitalario (Nivel II).

2. Realizar diagnóstico microbiológico (tinción de Gram de esputo y cultivo en medios habituales) en los pacientes que requieran hospitalización con riesgo de microorganismos poco habituales o resistentes a los antibióticos (tratamientos antibióticos previos, tratamiento con esteroides, curso prolongado de la enfermedad, más de 4 exacerbaciones al año y obstrucción grave de las vías respiratorias) (Nivel II).

3. Realizar diagnóstico microbiológico en los pacientes con EPOC que deban ser ingresados en una UCI. En pacientes sin vía aérea artificial se procesará una muestra de esputo, mientras que en pacientes intubados y ventilados mecánicamente se deberá obtener una muestra mediante broncoaspirado. La fibrobroncoscopia con catéter telescópico es la más fiable desde el punto microbiológico, pero no parece proporcionar una mayor rentabilidad que el broncoaspirado (Nivel II).

4. Realizar diagnóstico microbiológico en los pacientes que presentan una reagudización con mala respuesta al tratamiento empírico (persistencia de la agudización a las 72 horas de iniciado el tratamiento) (Nivel II).

Además, hay que tener en cuenta que la rentabilidad del cultivo de esputo en el anciano es más baja todavía de lo normal. La dificultad para expectorar, la escasa calidad de una expectoración y la presencia de flora habitual orofaríngea pueden dificultar el diagnóstico. En un reciente estudio, en el que se valora la utilidad del cultivo del esputo en el diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad, se obtuvo un esputo válido en el 31,9% de los pacientes, y sólo en el 14,4% se presentaba un morfotipo predominante<sup>48</sup>. Por otro lado, el tratamiento antibiótico previo puede alterar el rendimiento de los métodos utilizados.

Otros tipos de estudio, como el hemocultivo o la determinación de anticuerpos específicos, deberán reservarse para casos particulares.

## ESTRATIFICACIÓN PARA EL TRATAMIENTO Y RECOMENDACIONES ESPECÍFICAS

El tratamiento antibiótico de la exacerbación de la EPOC, que generalmente es empírico, debe basarse en los siguientes factores:

— Gravedad de la EPOC (en función del volumen espiratorio máximo en el primer segundo [FEV<sub>1</sub>]).

— Existencia o no de comorbilidad significativa (diabetes mellitus, cirrosis hepática, insuficiencia renal crónica o cardiopatía).

— Riesgo de infección por *P. aeruginosa*.

Dependiendo de qué factores estén presentes, variará la frecuencia de los principales microorganismos, así como la probabilidad de resistencia antibiótica. Diversos estudios muestran que los pacientes con una mejor función pulmonar suelen tener agudizaciones debidas a *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae* o *Haemophilus influenzae*, y a medida que aumenta la obstrucción (cuando el FEV<sub>1</sub> es menor del 50%), existe mayor prevalencia de infección por *H. influenzae*, y por patógenos gramnegativos, incluida *P. aeruginosa*.

TABLA 2. Clasificación de las exacerbaciones de EPOC en relación con los microorganismos más probables

Grupo	Definición	Microorganismo más probable
I	EPOC leve	<i>H. influenzae</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>M. catarrhalis</i>
IIa	EPOC Con comorbilidad Moderada/grave Sin riesgo de infección por <i>P. aeruginosa</i>	Ídem grupo I + enterobacterias
IIb	EPOC Moderada/grave con riesgo de <i>P. aeruginosa</i>	Ídem grupo IIa* + <i>P. aeruginosa</i>

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. \*Posible participación de *S. aureus* meticilín-resistente y enterobacterias con factores de resistencia añadidos.

TABLA 3. Pautas de tratamiento antibiótico empírico de las exacerbaciones de EPOC

Grupo	Definición	Tratamiento oral	Tratamiento parenteral	Nivel de evidencia
I	EPOC leve	Amoxicilina-clavulánico Telitromicina Azitromicina Claritromicina		I
IIa	EPOC Con comorbilidad Moderada/grave Sin riesgo de infección por <i>P. aeruginosa</i>	Amoxicilina-clavulánico Telitromicina* Levofloxacino Moxifloxacino	Levofloxacino Cefalosporinas de 3.ª generación Amoxicilina-clavulánico	I
IIb	EPOC Moderada/grave con riesgo de <i>P. aeruginosa</i>	Levofloxacino Ciprofloxacino	Betalactámico parenteral con actividad frente a <i>P. aeruginosa</i> + levofloxacino/ ciprofloxacino/aminoglucósido	I

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

\*Si no hay riesgo de bacilos Gramnegativos.

Basada en el grado de evidencia de los resultados de estudios y ensayos clínicos publicados, la clasificación recomendada de la exacerbación de la EPOC, atendiendo a los microorganismos responsables y al tratamiento antibiótico que se debe administrar, es la siguiente (tablas 2 y 3):

— *Grupo I.* Incluye a los pacientes con EPOC leve (FEV<sub>1</sub>: 60-80%), de cualquier edad.

— *Grupo IIa.* Incluye a los pacientes con EPOC moderada o grave (FEV<sub>1</sub> < 60%) sin factores de riesgo para sufrir infección por *P. aeruginosa* y a todos los que presenten comorbilidad.

— *Grupo IIb.* Incluye a los pacientes con EPOC moderada o grave (FEV<sub>1</sub> < 40-60%) con factores de riesgo para *P. aeruginosa*.

Antes de estratificar a los pacientes para el tratamiento, se debe decidir si procede o no administrar antibióticos; en el caso de estar indicados se deben elegir a aquellos con una cobertura suficiente frente a los microorganismos más frecuentes.

### Grupo I

Estudios realizados en pacientes representativos de este grupo han revelado que los microorganismos que predominan por orden de frecuencia son: *H. influenzae*, *S. pneumoniae* y *M. catarrhalis*<sup>49-54</sup>. En España, hasta el 40% de las cepas de *H. influenzae* y más del 90% de *M. catarrhalis* son productores de betalactamasas; en cuanto a *S. pneumoniae*, el 40% de cepas son resistentes a la penicilina y a los macrólidos.

Entre los antibióticos que se pueden emplear en este grupo está la asociación amoxicilina-ácido clavulánico, que es activa frente a los microorganismos predominantes. Se deben utilizar dosis altas de amoxicilina (875/125 mg cada 8 h, durante 10 días) para conseguir en el suero y las se-

creciones bronquiales concentraciones superiores a la concentración inhibitoria mínima (CIM) para la mayoría de las cepas de neumococo resistentes a la penicilina. La presencia de determinados factores hace sospechar la posible existencia de neumococos con sensibilidad disminuida a betalactámicos: pacientes mayores de 65 años, con enfermedad pulmonar crónica, alcohólicos, inmunodeprimidos, pacientes con múltiples enfermedades asociadas, en contacto con niños en guarderías, que hayan recibido tratamiento con betalactámicos en los últimos tres meses o que hayan sido ingresados en el hospital en los últimos meses por cualquier motivo (ver Normativas SEPAR<sup>55</sup>).

La prescripción de amoxicilina no es recomendable en nuestro medio, ya que además del inconveniente de la gran resistencia a neumococo y de la sensibilidad disminuida al *Haemophilus influenzae* y la *Moraxella catarrhalis*, productores de betalactamasas, hay estudios que muestran que su empleo en las agudizaciones de EPOC se asocia a su elevada tasa de recaídas<sup>56</sup>.

La telitromicina, antimicrobiano del grupo de los cetólidos, es activa frente a un amplio número de bacterias entre las que se incluyen, además de los microorganismos atípicos, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* y *S. pneumoniae*, incluso a las cepas resistentes a betalactámicos y a macrólidos<sup>57,58</sup>. Sus mayores ventajas estriban en un espectro de actividad circunscrito a los patógenos existentes en estas infecciones y en su ventajosa posología (administración en pauta única diaria durante 5 días<sup>59</sup>). La toxicidad hepática está en discusión.

Las nuevas fluorquinolonas (moxifloxacino y levofloxacino) son activas frente a un alto porcentaje de las cepas de *H. influenzae*, *S. pneumoniae* y consiguen concentraciones en la secreción bronquial varias veces superiores a las CIM de estos microorganismos<sup>60-63</sup>. Se han descrito varios factores que indican la posible resistencia del neumococo a fluorquinolonas: presencia de EPOC, origen

nosocomial de la infección, residencia en asilo de ancianos y exposición previa a fluorquinolonas, llegándose a desaconsejar la monoterapia empírica con fluorquinolonas en pacientes inmunodeprimidos tratados con dichos antibióticos en los cuatro meses previos<sup>55</sup>.

Dentro del grupo terapéutico de los macrólidos, los antibióticos que se deben utilizar son azitromicina y claritromicina. En España, alrededor del 40% de las cepas de neumococo y de *H. influenzae* son resistentes a los macrólidos<sup>64,65</sup>. La resistencia a los macrólidos se sitúa en nuestro país en torno al 25-40%<sup>42,66,67</sup>. Se han descrito 2 tipos de resistencia a los macrólidos: una de alto nivel (CIM a eritromicina igual o superior a 16 µg/ml), por alteraciones del ARN ribosomal, que afecta a todos los macrólidos y es insensible al incremento de las dosis; y otra de bajo nivel (CIM entre 1 y 8 µg/ml), relacionada con un incremento de la actividad de la bomba de flujo citoplasmático, que afecta sólo a las moléculas de macrólidos de 14 y 15 átomos de carbono. Esta última es minoritaria en España, y se vence al incrementar las dosis<sup>42,66,67</sup> (Normativas SEPAR 2005). Sin embargo, este grado de resistencia parece no traducirse de una forma clara en los estudios *in vivo*; así, en una revisión de ensayos clínicos en los que se utilizaba claritromicina en pacientes con exacerbación, la EPOC tuvo una eficacia clínica similar a otros antibióticos<sup>68,69</sup>. Esta eficacia de la claritromicina puede ser debida, entre otras razones, a la elevada concentración del antimicrobiano en los fluidos y tejidos respiratorios o al efecto antiinflamatorio<sup>70,71</sup>. Aún así, el uso de macrólidos en áreas de alta incidencia de *S. pneumoniae* resistente a los macrólidos debe ser cauteloso.

Por último, en la familia de los antibióticos betalactámicos, y dentro del grupo de las cefalosporinas, un antibiótico por vía oral de reciente aparición es el cefditoreno, potencialmente útil en el tratamiento de las exacerbaciones de la EPOC dado su espectro de actividad frente a *S. pneumoniae*, superior a las demás cefalosporinas, y también ante *H. influenzae* y *M. catarrhalis*<sup>72,73</sup>, aunque no tiene todavía una experiencia clínica suficiente en nuestro medio.

## Grupo II

En los pacientes incluidos en este grupo, a medida que disminuye el FEV<sub>1</sub> predomina *H. influenzae* y *M. catarrhalis* sobre *S. pneumoniae*, apareciendo *P. aeruginosa* cuando la EPOC es más grave<sup>74,75</sup>.

Este grupo se subclasifica en IIa y IIb, según el riesgo de sufrir una infección por *P. aeruginosa*, que se establece por: padecer una EPOC grave con un FEV<sub>1</sub> < 30%, hospitalización reciente, el aislamiento del patógeno en exacerbaciones previas o la colonización estable, el frecuente uso de antibióticos en el año previo (más de cuatro ciclos de antibióticos). En este sentido, recientes estudios revelan que el factor de riesgo más importante es el tratamiento antibiótico en los 3 meses previos<sup>76</sup> (tabla 4).

TABLA 4. Factores de riesgo de infección por *P. aeruginosa* en la exacerbación de la EPOC

Hospitalización reciente
Reciente administración de antibióticos (tres últimos meses)
Alteración funcional grave (FEV <sub>1</sub> < 30%)
Colonización o aislamiento previo de <i>P. aeruginosa</i>

Para los pacientes incluidos en el grupo IIa (sin criterios de riesgo de infección por *P. aeruginosa* y bacilos Gram-negativos) no hospitalizados, y en los ancianos en particular, la vía de administración de elección de los antibióticos es la oral. Se recomiendan el empleo de amoxicilina-ácido clavulánico, de telitromicina (si no hay riesgo de bacilos Gramnegativos) y de las nuevas fluorquinolonas (levofloxacino, moxifloxacino). Hay una hipótesis cada vez más evidente de que con el uso de fluorquinolonas se incrementa la erradicación bacteriana, lo que conllevaría a una más temprana reducción de síntomas y a un aumento de los intervalos libres de síntomas entre agudizaciones, en comparación con las cefalosporinas y los macrólidos<sup>77,78</sup>. En este sentido, parece que la telitromicina, por sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas, podría comportarse como las fluorquinolonas. Además, estos antibióticos (telitromicina y fluorquinolonas) tienen la ventaja de que se pueden administrar una vez al día, con la consiguiente ventaja que supone mejorar el cumplimiento en las personas ancianas, que suelen estar polimedicadas por su frecuente comorbilidad.

Si el paciente está hospitalizado, se puede considerar el tratamiento parenteral con levofloxacino, amoxicilina-ácido clavulánico o cefalosporinas, como cefotaxima o ceftriaxona, las cuales tienen una buena actividad bacteriológica para los patógenos habituales en este grupo<sup>79</sup> y también la ventaja de su posible administración, en caso necesario, una vez al día por vía intramuscular. Sin embargo, sólo el levofloxacino tiene una biodisponibilidad del 100%, lo que determina la misma concentración sérica ya sea por vía parenteral u oral, lo que se debe tener en cuenta al programar un tratamiento secuencial.

En los pacientes incluidos en el grupo IIb (con criterios de riesgo de *P. aeruginosa*), el tratamiento de elección es una fluorquinolona antipseudomónica: levofloxacino o ciprofloxacino. Ciprofloxacino es activo frente a *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *P. aeruginosa* y otros microorganismos Gramnegativos, y es poco activo frente a *S. pneumoniae*, aunque en este grupo (IIb) es un microorganismo poco frecuente. Al administrarse por vía oral, debemos usarlo a altas dosis (750 mg/12 h)<sup>80,81</sup>. Como hemos dicho, también se puede usar levofloxacino, ya que los parámetros farmacodinámicos (área bajo la curva/CIM) se pueden superponer a los de ciprofloxacino, con la ventaja de la cobertura sobre los Grampositivos y otros Gramnegativos involucrados en estas infecciones<sup>82</sup>.

Datos españoles recientes indican que hasta el 30% de los aislamientos de *P. aeruginosa* son resistentes a las fluorquinolonas<sup>83</sup>, por lo que en casos graves es conveniente iniciar el tratamiento por vía parenteral con un antibiótico betalactámico antiseudomónico (cefepima, imipenem, meropenem o piperacilina-tazobactam) preferiblemente asociado a una fluorquinolona antiseudomónica (levofloxacin o ciprofloxacino) o a un aminoglucósido (tobramicina o amikacina). En este sentido, cabe destacar que el uso de un aminoglucósido en infecciones respiratorias pulmonares no parece mejorar la respuesta en comparación con el betalactámico en monoterapia<sup>55,82,84-86</sup>. Así, las recientes normativas de la ATS/IDSA para el tratamiento de la neumonía nosocomial, recomiendan el uso de fluorquinolonas en estas combinaciones, por su sinergia<sup>82,85-87</sup> y por su elevada concentración en el moco bronquial (normativas ATS/IDSA).

La duración del tratamiento de una exacerbación de EPOC es muy variable en función del antibiótico que se utilice. Existen datos que avalan que la dosis única diaria, la pauta corta y la dosis eficaz más elevada son los parámetros a seguir en la elección del antibiótico más adecuado en este tipo de pacientes (dando por hecho que la eficacia y la erradicación bacteriológica son factores inherentes a los antibióticos recomendados en este documento).

En realidad, y según la ficha técnica de los antibióticos recomendados oscila entre los 3 y los 10 días. Sólo telitromicina y cefditoreno tienen aprobada esta indicación en 5 días. Las fluorquinolonas (levofloxacin y moxifloxacino) entre 7 y 10, y los betalactámicos entre 10 y 14. De todas formas, diversos estudios indican que el empleo de levofloxacin y moxifloxacino durante 5 días es suficiente, y comparable a los 7-10 días con antibióticos betalactámicos o macrólidos<sup>59,61,88,89</sup>.

Las dosis de los diferentes antimicrobianos se resumen en la tabla 5.

Con los antibióticos descritos, es relativamente frecuente la aparición de efectos secundarios no deseados, generalmente leves o moderados, mayores en el paciente hospitalizado<sup>91</sup>. A pesar de las peculiaridades fisiológicas y de la comorbilidad en la edad geriátrica, hay estudios que no encuentran una relación significativa entre el efecto adverso y la edad de los pacientes tratados con estos antimicrobianos<sup>92,93</sup>. No obstante, hay que tener una actitud precavida, teniendo en cuenta la comorbilidad de los pacientes (hepatopatía, nefropatía, cardiopatía, etc.), la medicación coadyuvante que reciben y sus posibles interacciones (teofilinas, digoxina, diuréticos, acenocumarol, etc.). La mayoría de las veces los efectos adversos son gastrointestinales y se solucionan con dieta, cambio de antibiótico o empleando la vía sistémica.

## RECOMENDACIONES

La estratificación terapéutica de la exacerbación de EPOC en 3 grupos (I, IIa, IIb) está condicionada por el estado de la EPOC, la comorbilidad y el riesgo de infección por *P. aeruginosa*.

Al empeorar la función pulmonar, los patógenos que predominan son *H. influenzae* y *P. aeruginosa*.

— Los antibióticos a emplear en el Grupo I incluyen: telitromicina y amoxicilina-ácido clavulánico y los macrólidos, con los comentarios reseñados en el texto.

— Los antibióticos a emplear en el Grupo IIa son: fluorquinolonas, amoxicilina-ácido clavulánico y telitromicina.\*

— Los antibióticos de elección para el Grupo IIb (con riesgo de infección por *P. aeruginosa*) son: ciprofloxacino y levofloxacin.

TABLA 5. Dosis de los antimicrobianos recomendados en el tratamiento de la exacerbación de la EPOC<sup>90</sup>

Antimicrobiano	Dosis (mg)/intervalo de administración		Vía parenteral
	Vía oral		
Amoxicilina-ácido clavulánico	875-125 mg/8 h	7-10 días	2 g-200 mg/8 h
Azitromicina	500 mg/24 h	3 días	—
Cefepima	—	—	1-2 g/12 h
Cefotaxima	—	—	1-2 g/8 h
Ceftriaxona	—	—	1-2 g/24 h
Ciprofloxacino	500-750 mg/12 h	7-10 días	400 mg/8-12 h
Claritromicina	1.000 mg/24 h	7 días	—
Levofloxacin	500 mg/24 h	5 días	500 mg/24 h
Moxifloxacino	400 mg/24 h	5 días	—
Telitromicina	800 mg/24 h	5 días	—

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

La vía oral es la recomendada en el ámbito ambulatorio. Se recomiendan dosis únicas diarias y pauta corta.

\* Si no hay riesgo de infección por *Pseudomonas aeruginosa* y por bacterias gramnegativas entéricas.

## PECULIARIDADES DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EN EL ANCIANO (INTERACCIONES, CUMPLIMIENTO, COMORBILIDAD, ETC.)

En el proceso de envejecimiento, además del deterioro de las funciones orgánicas y psíquicas, se producen también modificaciones que afectan al propio consumo de fármacos y a la respuesta obtenida por su utilización<sup>94</sup>. Entre los factores responsables del diferente uso de fármacos en el anciano se incluyen cambios farmacodinámicos y farmacocinéticos, factores psicosociales, polipatología e incumplimiento terapéutico. Además, la prevalencia de polifarmacia, definida como el consumo concomitante de cinco o más fármacos, es más elevada en los mayores de 65 años, en pacientes con previo ingreso hospitalario y en los ingresados en servicios de larga estancia.

### Cambios farmacocinéticos

En los ancianos se producen cambios que afectan a la biodisponibilidad del fármaco, y pueden obligar a modificar sus dosis. Los cambios afectan a la absorción (tanto por la vía digestiva como por la intramuscular), a la distribución (con la alteración el volumen plasmático y la concentración y distribución de las proteínas plasmáticas), al metabolismo (incrementando la semivida de los fármacos) y a la excreción renal.

Esto podría tener importancia para algunos fármacos, como la eritromicina o las penicilinas sensibles al ácido, que se degradan en el estómago si no se vehiculan adecuadamente para su administración. En otros casos (betalactámicos, aminoglucósidos, macrólidos, cotrimoxazol, etc.) será preciso modificar las dosis o monitorizar el antibiótico. La implicación clínica será mayor para los fármacos con margen terapéutico estrecho y mayor proporción de eliminación renal.

### Factores psicosociales

En los pacientes geriátricos se da una disminución de la capacidad intelectual, con las consiguientes alteraciones de memoria, que unido a la necesidad de tomar varios medicamentos en horarios distintos, la falta de supervisión y las deficiencias y dificultades secundarias a la enfermedad que frecuentemente padecen, hacen que deba investigarse de forma expresa el seguimiento de las pautas posológicas prescritas, antes de valorar el efecto conseguido.

A estos factores hay que sumar el elevado consumo de medicamentos no prescritos por parte del médico, utili-

zando con excesiva frecuencia los botiquines caseros para automedicarse<sup>95</sup>.

## Polipatología

Diversos procesos crónicos tienen una elevada incidencia en la edad geriátrica, contribuyendo al mayor consumo de fármacos. Además, estos procesos favorecen la aparición de complicaciones como son la deshidratación, los tromboembolismos, las infecciones urinarias, las úlceras por presión o las neumonías aspirativas, que a su vez requerirán la utilización de otros fármacos.

Todas estas circunstancias son en sí mismas un riesgo potencial de interacciones y de toxicidad nada despreciables, que pueden influir por sí mismas en la respuesta atribuible a los fármacos.

## Incumplimiento terapéutico en el anciano

Se entiende por cumplimiento terapéutico el grado hasta el cual la conducta del paciente, en términos de tomar los medicamentos, seguir las dietas o ejecutar los cambios en el estilo de vida, coincide con la prescripción clínica. Entre el 25 y el 50% de todos los pacientes ambulatorios no toma la pauta de tratamiento como les ha indicado el médico. Algunos estudios indican que en pacientes mayores de 65 años se duplica la proporción de los que siguen mal el tratamiento (del 32 al 69%) cuando se prescriben más de 3 fármacos, mientras que en los adultos jóvenes la diferencia es menor (del 28 al 33%). Esta situación también parece estar relacionada con el mayor número de fármacos que precisan los ancianos. Son muchos los factores que se han relacionado con el mal seguimiento terapéutico: alteraciones sensoriales, incapacidad funcional, deterioro cognitivo, trastornos afectivos, dificultades para manejar los envases y entender las instrucciones, etc. Sin embargo, el factor que mejor predice el que un anciano no siga bien una pauta terapéutica es el número total de medicamentos utilizados y de sus dosis. Además, casi la cuarta parte de los incumplimientos se debe a incompreensión de las órdenes recibidas<sup>96</sup>. Parece conveniente la utilización, en la medida de lo posible, de medicamentos con posología una vez al día, en este sentido cada vez contamos con más alternativas, como pueden ser los nuevos macrólidos: la claritromicina unidía y algunos otros.

El principal patrón de incumplimiento en cuanto a dosis es el de omisión, errores en éstas, período y frecuencia de las mismas, y el uso de fármacos no prescritos. Con objeto de conseguir una buena adhesión al tratamiento, se han sugerido múltiples estrategias, como controlar la polifarmacia, evitar dosificaciones intermitentes o que requieran muchas dosis al día, seleccionar la presentación del medicamento más adecuada para cada paciente, informarle (mejor por escrito) de la utilidad de cada medicación, cómo debe tomarla, cuáles son los efectos secundarios que pueden aparecer, conseguir que se deshaga de los medicamentos que no forman parte del régimen terapéutico definitivo, etc.<sup>96</sup>.

En España, en más del 90% de los casos de exacerbación respiratoria se prescribe un tratamiento antibiótico empírico. En 1996 las penicilinas (25-35%), las cefalosporinas (30%), los macrólidos (25-35%) y las quinolonas (10-20%) fueron los antimicrobianos más utilizados para el tratamiento de la exacerbación de la bronquitis crónica y de la EPOC en nuestro país<sup>97</sup>. En otro estudio, más reciente, los antibióticos más utilizados en la reagudización de la EPOC son los macrólidos, seguidos de las cefalosporinas<sup>98</sup>. Así, los antibióticos más utilizados en el ámbito extrahospitalario son las penicilinas, los macrólidos, las cefalosporinas y las quinolonas. Es curioso constatar que, en España, *S. pneumoniae* presenta resistencias a los tres primeros en porcentajes del 25 al 45%<sup>99</sup>, mientras que los médicos de atención primaria tienden a infravalorar estas resistencias<sup>100</sup>. Quizá sea debido a una aparente contradicción entre las tasas de resistencias in vitro y la mantenida eficacia clínica de algunos macrólidos<sup>68</sup>. Las resistencias frente a levofloxacino son muy bajas<sup>101</sup>.

Con respecto a *H. influenzae*, la sensibilidad frente a amoxicilina-ácido clavulánico y cefuroxima es superior al 99%. Los macrólidos considerados activos (claritromicina y azitromicina) muestran una sensibilidad in vitro del 89 y 98%, respectivamente. La sensibilidad de *M. catarrhalis* para amoxicilina-ácido clavulánico, claritromicina y azitromicina fue del 100%, para cefuroxima la sensibilidad fue del 94% y para eritromicina, del 97%. Un elevado porcentaje de cepas de ambos microorganismos es productor de betalactamasas<sup>102</sup>.

### Efectos adversos

En términos generales, los antibióticos más utilizados en atención primaria son bien tolerados. Sus principales reacciones adversas son<sup>103</sup>:

1. Amoxicilina-ácido clavulánico: alteración de la flora y de la motilidad intestinal. Raramente se observan colitis pseudomembranosa, nefritis intersticial, anemia, leucopenia y trombocitopenia, aumento moderado de transaminasas y hepatitis colestásica. En los pacientes con insuficiencia renal es necesario ajustar las dosis.

2. Cefditoreno: diarrea en más de un 10% de los pacientes, estómago revuelto, sarpullido, dolor de cabeza, mareos y candidiasis vaginal. No obstante, algunos efectos secundarios pueden llegar a ser bastante serios, como algunas alteraciones gastrointestinales, entre las que destacan cólico grave, diarrea aguda (incluso colitis pseudomembranosa), náuseas, vómitos, y otros como fiebre, convulsiones, dolor inexplicable de articulaciones o músculos y piel u ojos amarillentos. Además, no debe administrarse cefditoreno con antiácidos ni con inhibidores de la H<sub>2</sub>, ni con probenecid.

3. Eritromicina, azitromicina, claritromicina y telitromicina: alteraciones gastrointestinales (dolor intestinal, náuseas y vómitos), hepatitis colestásica, cefaleas y alteraciones cutáneas. Los macrólidos potencian el efecto de

corticoides, digoxina, teofilina y ciclosporina, e interfieren la absorción oral de la zidovudina. La telitromicina presenta interacciones medicamentosas con digoxina, itraconazol, cisaprida y ketoconazol. La insuficiencia renal eleva las concentraciones séricas de claritromicina.

4. Levofloxacino, moxifloxacino y ciprofloxacino: en un porcentaje muy pequeño de pacientes pueden darse alteraciones gastrointestinales (náuseas, vómitos, dolor abdominal y diarrea), efectos sobre el SNC (cefalea, mareo, insomnio, confusión, etc.) y eritema. Pueden aumentar la concentración de los antiinflamatorios no esteroideos. Por su parte, moxifloxacino puede tener más frecuentemente efectos cardiotóxicos, y ciprofloxacino puede causar reacciones adversas, principalmente gastrointestinales, con una frecuencia ligeramente mayor.

### FALTA DE RESPUESTA. EVALUACIÓN Y ACTITUD TERAPÉUTICA

Entre un 10 y un 25% de las agudizaciones presentan una falta de respuesta o fracaso en el tratamiento. Este hecho tiene su importancia, ya que ocasiona más morbilidad para el paciente y también un aumento importante del coste sanitario, ya que el paciente tiene que acudir más veces al médico, se le suele administrar un nuevo tratamiento, preferentemente antibiótico, e incluso a veces tiene que ingresar en el hospital. Ha habido diversos estudios que han sopesado los factores de riesgo de mala respuesta al tratamiento<sup>49,56,81,104-107</sup>, y haciendo un resumen de ellos, los factores más significativos son: edad mayor de 65 años, alteración funcional muy grave (con un FEV<sub>1</sub> < 35%), disnea grave, comorbilidad significativa, más de 4 exacerbaciones en los últimos 12 meses, ingreso en el hospital por una agudización en el año previo; empleo de oxigenoterapia crónica domiciliaria, uso de esteroides por vía sistémica en los últimos 3 meses y tratamiento antibiótico inadecuado.

Ante un paciente que no responde, habría que hacer una nueva evaluación clínica, valorando en primer lugar si el tratamiento broncodilatador es el adecuado o si es insuficiente, y sobre todo si se han administrado o no corticoides sistémicos, cuya eficacia en la recuperación de estos cuadros está bien demostrada<sup>108,109</sup>. Habría que descartar también otras causas de la agudización que no sean infecciosas, (como las cardiológicas), y otras menos probables, como la embolia pulmonar, la neumonía o el neumotórax. Para ello, y si nos encontramos en el medio ambulatorio, sería conveniente hacer una radiografía de tórax, y si estamos en el medio hospitalario, pruebas más específicas.

Si la causa del fracaso parece claramente infecciosa, representada fundamentalmente por la coloración del esputo (amarillo o verde), habría que intentar obtener una muestra del mismo, para ver si el cuadro está originado por un microorganismo no cubierto o resistente al antibió-

tico empleado y administrar de forma empírica (hasta tener los resultados de los cultivos), un nuevo antibiótico. Dicho antibiótico debería tener una amplia cobertura, cubriendo los microorganismos más frecuentes (*H. influenzae*, *S. pneumoniae* y *M. catarrhalis*), enterobacterias e incluso *Pseudomonas aeruginosa*, si el paciente presenta algún factor de riesgo para tener este último microorganismo.

## RECOMENDACIONES

1. La alteración funcional grave es el mayor factor de riesgo de mala respuesta al tratamiento (Nivel II).
2. Los corticoides sistémicos son muy eficaces en la recuperación de estas agudizaciones (Nivel I), y hay que valorar su empleo en los pacientes con carencia de respuesta.
3. Ante la falta de respuesta hay que descartar otros procesos que no sean de origen infeccioso (Nivel II).
4. Cuando el cuadro parece claramente infeccioso y hay mala respuesta, se debe cambiar el antibiótico administrado (Nivel III).

## PREVENCIÓN, SEGUIMIENTO Y ATENCIÓN DOMICILIARIA

### Prevención

Cuando el paciente presenta disnea es portador de un daño pulmonar importante, y por tanto es de especial interés abordar a la población de riesgo. Se considera como tal a aquellas personas mayores de 40 años que hayan sido o sean fumadoras de más de 200 paquetes de cigarrillos al año o equivalente, con escasa actividad física y con tos productiva matutina.

Otros aspectos de la prevención en EPOC más directamente relacionados con nuestro tema son los que puedan tomarse en relación con la prevención de las reagudizaciones (y sus complicaciones o su tratamiento a corto o largo plazo), así como una prevención para la mejora del cumplimiento terapéutico, siempre difícil en este tipo de pacientes.

### Prevención de las reagudizaciones<sup>110</sup>

Es el aspecto más importante de los objetivos preventivos planteados en el tratamiento global de la EPOC.

#### Ciclos de antibióticos

Una revisión sistemática de 9 ensayos identifica que la administración cíclica de antibióticos no reduce de forma significativa la frecuencia de reagudizaciones por paciente, pero sí el número de días de discapacidad, aunque la aso-

ciación es débil ( $p = 0,05$ ). Los propios revisores plantean dudas sobre las implicaciones clínicas de estos hallazgos. Los estudios analizados son previos al año 1970, por lo que el patrón microbiológico y de sensibilidades a antibióticos sería diferente en la actualidad y, además, esta pauta de tratamiento aumentaría potencialmente los costes, las resistencias bacterianas y otros efectos adversos<sup>111</sup>.

#### Mucolíticos y antioxidantes

Un metaanálisis de 23 estudios indica que estos fármacos reducen en un 29% las reagudizaciones en pacientes con EPOC así como disminución de los días de tratamiento antibiótico. No se encontró influencia en la tasa de hospitalizaciones<sup>112</sup>. No obstante, existen dudas sobre estos resultados por la heterogeneidad de los estudios y por tratarse de pacientes con EPOC leve. Un ensayo clínico recientemente publicado no encontró diferencias entre las reagudizaciones o descenso del VEMS en los pacientes tratados con 600 mg diarios de n-acetilcisteína frente a los tratados con placebo<sup>113</sup>.

#### Esteroides inhalados

Globalmente, existen datos que apoyan que los corticoides inhalados disminuyen la tasa de reagudizaciones un 30% mientras se mantiene el tratamiento. En el estudio TRISTAN sólo se demostraron diferencias frente a placebo sin obtenerse ventaja en las reagudizaciones del tratamiento con fluticasona frente a salmeterol<sup>114</sup>. Otros estudios, de carácter observacional, han encontrado un descenso del 29% en las rehospitalizaciones por agudización y un 20-30% en la mortalidad en pacientes tratados con esteroides inhalados<sup>115</sup>, pero estos datos están pendientes de confirmarse en ensayos clínicos en marcha<sup>116</sup>.

En los pacientes de edad avanzada, los esteroides inhalados tienen efectos sistémicos dependientes de las dosis consistentes en fragilidad cutánea, descenso de los valores de cortisol, balance óseo negativo con aumento de riesgo de fracturas vertebrales y de cadera, así como de desarrollo de cataratas y de glaucoma<sup>117</sup>.

#### Broncodilatadores de acción prolongada

Estos fármacos constituyen la piedra angular del tratamiento del paciente con EPOC estable<sup>118</sup> y se han demostrado eficaces en el descenso de reagudizaciones, hospitalizaciones y, en el caso de anticolinérgicos de acción prolongada (tiotropio), el tiempo hasta la primera hospitalización. Los fármacos agonistas  $\beta_2$  de acción prolongada presentan similares resultados que los esteroides en la disminución de las reagudizaciones, aunque no se ha comparado tiotropio frente a esteroides inhalados.

#### Inmunizaciones<sup>119-123</sup>

La vacuna antigripal se ha revelado como la intervención más eficaz y mejor estudiada en pacientes de edad avan-

zada en general, y en aquellos con enfermedades pulmonares crónicas. Existen pocos ensayos centrados particularmente en pacientes de edad avanzada con EPOC, y por ello las evidencias son menores. En resumen podría establecerse que la vacuna antigripal en esta población reduce en un 50% los ingresos hospitalarios por infección respiratoria aguda y la mortalidad relacionada con la gripe. En pacientes con EPOC sólo se ha publicado un ensayo en nuestro medio, que también apoya estos datos.

La vacuna neumocócica parece tener un papel en el descenso de las reagudizaciones en los pacientes con EPOC, pero hay menos evidencias con la vacuna antigripal.

### *Rehabilitación*

En general, los estudios realizados en este sentido muestran una mejoría de la disnea, de la capacidad de esfuerzo y de la calidad de vida del paciente, pero no indican que la rehabilitación respiratoria disminuya la frecuencia de reagudizaciones<sup>123-125</sup>. Un estudio pequeño reciente indicó que un programa intensivo de rehabilitación y educación orientado al autocontrol de la enfermedad por parte de los pacientes puede disminuir las reagudizaciones en un 17% y los ingresos hospitalarios en un 24%, aunque la reproducibilidad y viabilidad de este estudio en la práctica clínica habitual es dudosa<sup>126</sup>.

### **Prevención de la progresión de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica**

#### *Tabaco*

El abandono del hábito tabáquico o su prevención ha demostrado fehacientemente la mejora en los parámetros de función respiratoria y las variables clínicas y de calidad de vida de los pacientes con EPOC, independientemente de su edad<sup>127,128</sup>.

#### *Oxigenoterapia*

Aunque hay un consenso universal en las indicaciones y utilidad de la oxigenoterapia a largo plazo, no disponemos de evidencias que nos indiquen que este tratamiento conlleve una disminución de las reagudizaciones. Su alta recomendación en pacientes con insuficiencia respiratoria se basa en los efectos incuestionables en la supervivencia y calidad de vida indicada por el grado de disnea.

### **Prevención de otras complicaciones**

#### *Rehabilitación y deterioro funcional*

Los beneficios indirectos de los programas de rehabilitación podrían ser la mejora de la capacidad funcional en actividades cotidianas en pacientes de edad avanzada. Aunque esto no se ha determinado en los estudios (en los que la capacidad funcional de los pacientes se mide por

escalas de disnea y tolerancia al esfuerzo), sí que se ha demostrado una mejoría funcional de los pacientes de esta edad. Esta mejora es similar en los ancianos jóvenes (65-75 años) y en los más ancianos (mayores de 75 años)<sup>123</sup>.

### *Esteroides y desarrollo de osteoporosis y fracturas*<sup>129</sup>

Los esteroides sistémicos e inhalados tienen efectos secundarios a largo plazo<sup>130-134</sup>. La indicación del tratamiento preventivo de osteoporosis y fracturas en pacientes que reciben esteroides sistémicos o ciclos frecuentes de éstos está bien definido. No es tan evidente cómo debe llevarse a cabo este tratamiento en pacientes de edad avanzada (bifosfonatos o suplementos de calcio y vitamina D), ni tampoco en pacientes cuyo tratamiento esteroide se administre por vía inhalatoria. En este último caso los estudios encuentran dificultades metodológicas para contestar a la cuestión del efecto en la masa ósea y las fracturas a largo plazo. Este efecto es dependiente de la dosis y del tiempo. Los bifosfonatos han demostrado aumentar la masa ósea de los pacientes, incluidos aquellos con enfermedades respiratorias, aunque el número de pacientes de edad avanzada incluidos en los ensayos es escaso. No obstante, los estudios en pacientes con enfermedad respiratoria se han limitado casi exclusivamente a asmáticos y se ha estudiado la mejora de la masa ósea para la disminución de las fracturas. Ante el beneficio obtenido en series generales y la mejora de la masa ósea en pacientes con asma, se recomienda su uso en los pacientes bajo tratamiento esteroide sistémico y en aquellos con tratamiento inhalado sostenido a altas dosis. Se debe administrar simultáneamente calcio y vitamina D para evitar hipocalcemia.

### *Iniciativas para la mejora de la adherencia al tratamiento y su cumplimiento*

### **Seguimiento**

#### *Atención domiciliaria*<sup>135-138</sup>

Los programas de hospitalización a domicilio se han mostrado tan eficaces como la hospitalización convencional en el tratamiento de las reagudizaciones. La hospitalización a domicilio presenta unas tasas de mortalidad y frecuencia de reingreso similares a la hospitalización convencional, pero con una importante reducción de costes y una mayor preferencia por parte de los pacientes. Los criterios de hospitalización a domicilio están estandarizados para cualquier proceso patológico y los pacientes con EPOC reagudizado que se incluyeron en los ensayos no cumplían ningún criterio de hospitalización de los que habitualmente se reconocen en las guías de práctica clínica. La atención domiciliaria corre a cargo de enfermeras especializadas con la supervisión de equipos médicos especializados.

No se ha comparado la diferencia entre equipos de hospitalización a domicilio y la atención prestada en el domicilio por otro tipo de equipos, como los de atención prima-

ria, equipos de soporte y atención domiciliaria, o equipos consultores y de seguimiento de servicios de geriatría.

## RECOMENDACIONES

Medidas orientadas a la prevención de reagudizaciones:

— En pacientes con EPOC moderada o grave y reagudizaciones frecuentes debe considerarse el uso de corticoides inhalados (Nivel I).

— Los broncodilatadores de acción prolongada deben utilizarse como tratamiento básico de los pacientes con EPOC y disnea persistente por contar, entre otras ventajas, con la disminución de reagudizaciones (Nivel I).

— Todos los pacientes de edad avanzada con EPOC deben recibir vacunación antigripal (Nivel I).

— Todos los pacientes de edad avanzada con EPOC deben recibir vacuna neumocócica una vez (Nivel II).

— Rehabilitación respiratoria (Nivel I).

Medidas orientadas a disminuir la progresión de la enfermedad:

— Abandono del hábito tabáquico (Nivel I).

— Oxigenoterapia domiciliaria (Nivel I).

Medidas orientadas a la prevención de complicaciones:

— En los pacientes con corticoides sistémicos o inhalados a largo plazo debe considerarse la utilización de tratamiento preventivo de osteoporosis y fracturas (Nivel II).

— Prevención del deterioro funcional con rehabilitación (Nivel I).

Medidas de seguimiento:

— La hospitalización a domicilio es una alternativa asistencial tan eficaz como la hospitalización convencional en pacientes con reagudizaciones de EPOC seleccionados (Nivel I).

## BIBLIOGRAFÍA

- Comité Científico del Estudio IBERPOC. Proyecto IBERPOC: un estudio epidemiológico de la EPOC en España. *Arch Bronconeumol*. 1997;33:293-9.
- Manfreda J, Mas Y, Litven W. Morbidity and mortality from chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. 1989;140:19-26.
- Hurd S. The impact of COPD on lung health worldwide. *Epidemiology and incidence*. *Chest*. 2000;117:1-4.
- Pauwels RA, Buist AS, Calverley P, Jenkins CR, Hurd S. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global initiative for chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:1256-76.
- Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J*. 2004;23:932-46.
- Barberá JA, Peces-Barba G, Agustí AGN, Izquierdo JL, Monsó E, Montemayor T, et al. Guía clínica para el diagnóstico y el tratamiento de la EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2001;37:297-316.
- Halbert RJ, Isonaka S, George D, Iqbal A. Interpreting COPD prevalence estimates: what is the true burden of the disease? *Chest*. 2003;123:1684-92.
- Mannino DM, Homa DM, Akimbami LJ, Ford ES, Redd SC. COPD Surveillance—United States, 1971-2000. *MWMMR*. 2002;51:1-16.
- Sobradillo V, Miravittles M, Jiménez CA, Gabriel R, Viejo JL, Masa JF, et al. Estudio IBERPOC en España: prevalencia de síntomas respiratorios habituales y de limitación crónica al flujo aéreo. *Arch Bronconeumol*. 1999;35:159-66.
- Romero J, Rubio M, Corral O, Pacheco S, Agudo E, Picazo JJ. Estudio de las infecciones respiratorias extrahospitalarias. *Enf Infecc Microbiol Clin*. 1997;15:289-98.
- Grupo para el estudio de la infección en urgencias. Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias. Estudio epidemiológico de las infecciones en el área de urgencias. *Emergencias*. 2000;12:80-9.
- 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 por enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol*. 1999;35:20-6.
- Masa JF, Sobradillo V, Villasante C, Jiménez-Ruiz CA, Fernandez-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.
- Murray CJL, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997;349:1498-504.
- Pezzoli L, Giardini G, Consonni S, Dallera I, Bilota C, Ferrario G, et al. Quality of spirometric performance in older people. *Age Ageing*. 2003;32:43-6.
- Narsavage GL, Naylor MD. Factors associated with referral of elderly individuals with cardiac and pulmonary disorders for home care services following hospital discharge. *J Gerontol Nurs*. 2000;26:14-20.
- Yohannes AM, Roomi J, Waters K, Connolly MJ. Quality of life in elderly patients with COPD: measurement and predictive factors. *Respir Med*. 1998;92:1231-6.
- Pistelli R, Lange P, Miller DL. Determinants of prognosis of COPD in the elderly: mucus, hypersecretion, infections, cardiovascular comorbidity. *Eur Respir J Suppl*. 2003;40:10-4.
- Peruzza S, Sergi G, Vianello A, Pisent C, Tiozzo F, Manzan A, et al. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in elderly subjects: impact on functional status and quality of life. *Respir Med*. 2003;97:612-7.
- Yohannes AM, Hardy CC. Treatment of chronic obstructive pulmonary disease in older patients: a practical guide. *Drugs Aging*. 2003;20:209-28.
- Kessel H. La edad como criterio. *Med Clin (Barc)*. 1998;110:736-9.
- Zalacain R, Torres A. Pneumonia in the elderly. *Clin Pulm Med*. 2004;11:210-8.
- Riquelme R, Torres A, El-Ebiary M, Puig de la Bellacasa J, Estruch R, Mensa J, et al. Community-acquired pneumonia in the elderly. A multivariate analysis of risk and prognostic factors. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154:1450-5.
- Houston MS, Silverstein MD, Suman VJ. Risk factors for 30-day mortality in elderly patients with lower respiratory tract infection. *Arch Intern Med*. 1997;157:2190-5.
- Zalacain R, Torres A, Celis R, Blanquer J, Aspa J, Esteban L, et al. Community-acquired pneumonia in the elderly: Spanish multicentre study. *Eur Respir J*. 2003;21:294-302.
- Kaplan V, Angus DC, Griffin M, Clermont G, Watson RS, Linde-Zwirble WT. Hospitalized community-acquired pneumonia in the elderly. Age and sex related patterns of care and outcome in the United States. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:766-72.

27. Fernández-Sabé N, Carratalá J, Rosón B, Dorca J, Verdaguer R, Manresa F, et al. Community-acquired pneumonia in very elderly patients. Causative organisms, clinical characteristics and outcomes. *Medicine*. 2003;82:159-69.
28. El-Solh AA, Sikka P, Ramadan F, Davies J. Etiology of severe pneumonia in the very elderly. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:645-51.
29. Martínez-Moragón E, García L, Serra B, Fernández E, Gómez A, Julve R. La neumonía adquirida en la comunidad en ancianos: diferencias entre los que viven en residencias y en domicilios particulares. *Arch Bronconeumol*. 2004;40:547-52.
30. El-Solh AA, Pietrantonio C, Bhat A, Aquilina AT, Okada M, Grover V, et al. Microbiology of severe aspiration pneumonia in institutionalized elderly. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:1650-4.
31. Rodríguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest*. 2000;117:398S-401.
32. Miravittles M, Guerrero T, Mayordomo C, Sánchez-Agudo L, Nicolau F, Segú JL, on behalf of the EOLO group. Factors associated with increased risk of exacerbation and hospital admission in a cohort of ambulatory COPD patients: a multiple logistic regression analysis. *Respiration*. 2000;67:495-501.
33. 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.
34. Miravittles M, Espinosa C, Fernández-Laso E, Martos JA, Maldonado JA, Gallego M. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. *Chest*. 1999;116:40-6.
35. Grupo de trabajo de la Asociación Latinoamericana del Tórax. Actualización de las recomendaciones ALAT sobre la exacerbación infecciosa de la EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2004;40:315-25.
36. Saint S, Bent S, Vittinghoff E, Grady D. Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. A meta-analysis. *JAMA*. 1995;273:957-60.
37. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med*. 1987;106:196-204.
38. 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.
39. Soler N, Agustí C, Angrill J, Puig de la Bellacasa J, Torres A. The significance of sputum purulence in severe exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: a bronchoscopic study. *Thorax*. [En prensa]. On line: [www.thorax.bmjournals.com](http://www.thorax.bmjournals.com)
40. Evans AT, Husain S, Durairaj L, Sadowski LS, Charles-Damte M, Wang Y. Azithromycin for acute bronchitis: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet*. 2002;359:1648-54.
41. Nouira S, Marghil S, Belghith M, Mesbes L, Elatrous S, Abroug F. Once daily oral ofloxacin in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation requiring mechanical ventilation: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2001;358:2020-5.
42. Álvarez-Sala JL, Cimas E, Masa JF, Miravittles M, Molina J, Naberan K, et al. Recomendaciones para la atención al paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol*. 2001;37:269-78.
43. Álvarez F, Bouza E, García-Rodríguez JA, Mensa J, Monsó J, 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.
44. Sobradillo V, Miravittles M, Gabriel R, et al. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD. Results of the IBERPOC Multicentre Epidemiological Study. *Chest*. 2000;118:981-9.
45. Groenewegen KH, Wouters EF. Bacterial infections in patients requiring admission for an acute exacerbation of COPD; a 1-year prospective study. *Respir Med*. 2003;97:770-7.
46. Álvarez F, Bouza E, García-Rodríguez JA, Mayer MA, Mensa J, Monso E, et al. Uso de antimicrobianos en la exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Aten Primaria*. 2001;28:415-24.
47. Monsó E. Colonización bronquial en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica: algo se esconde debajo de la alfombra. *Arch Bronconeumol*. 2004;40:543-6.
48. García-Vázquez E, Marcos MA, Mensa J, De Roux A, Puig J, Font C, et al. Assessment of the Usefulness of Sputum Culture for Diagnosis of Community-Acquired Pneumonia Using the PORT Predictive Scoring System. *Arch Intern Med*. 2004;164:1807-11.
49. Ball P, Harris JM, Lowson D, et al. Acute infective exacerbation of chronic bronchitis. *QJM*. 1995;88:61-8.
50. DeAbate CA, Henry D, Bensch G, Jubran A, Chodosh S, Harper L, et al. Sparfloxacin vs ofloxacin in the treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis: a multicenter, double-blind, randomized, comparative study. Sparfloxacin Multicenter ABECB Study Group. *Chest*. 1998;114:120-30.
51. Anzueto A, Niederman MS, Tilotson GS. Etiology, susceptibility, and treatment of acute bacterial exacerbations of complicated chronic bronchitis in the primary care setting: ciprofloxacin 750 mg b.i.d. versus clarithromycin 500 mg b.i.d. Bronchitis Study Group. *Clin Ther*. 1998;20:885-900.
52. Monso 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 outpatients using the protected specimen brush. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152:1316-20.
53. Ball P, Make B. Acute exacerbations of chronic bronchitis: an international comparison. *Chest*. 1998;113(Suppl):199-204.
54. File TM Jr, Jacobs MR, Poole MD, Wynne B. Outcome of treatment of respiratory tract infections due to *Streptococcus pneumoniae*, including drug-resistant strains, with pharmacokinetically enhanced amoxycillin/clavulanate. *Int J Antimicrob Agents*. 2002;20:235-47.
55. Normativas para el diagnóstico y el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) *Arch Bronconeumol*. 2005;41:272-89.
56. 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.
57. Morosini MI, Canton R, Loza E, Negri MC, Galan JC, Almaraz F, et al. In vitro activity of telithromycin against Spanish *Streptococcus pneumoniae* isolates with characterized macrolide resistance mechanisms. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001;45:2427-31.
58. Kucukbasmaci O, Gonullu N, Aktas Z, Berkten GD. In vitro activity of telithromycin compared with macrolides and fluoroquinolones against *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis*. *Int J Antimicrob Agents*. 2003;22:497-501.
59. Aubier M, Aldons PM, Leak A, McKeith DD, Leroy B, Rangaraju M, et al. Telithromycin is as effective as amoxicillin/clavulanate in acute exacerbations of chronic bronchitis. *Respir Med*. 2002;96:862-71.
60. Blondeau JM, Tilotson GS. Antimicrobial susceptibility patterns of respiratory pathogens—a global perspective. *Semin Respir Infect*. 2000;15:195-207.
61. Wilson R, Kubin R, Ballin I, Deppermann KM, Bassaris HP, Leophonte 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.
62. Lorenz J, Thate-Waschke IM, Mast O, Kubin R, Rychlik R, Pfeil T, et al. Treatment outcomes in acute exacerbations of chronic bronchitis: comparison of macrolides and moxifloxacin from the patient perspective. *J Int Med Res*. 2001;29:74-86.
63. Shah PM, Maesen FP, Dolmann A, Vetter N, Fiss E, Wesch R. Levofloxacin versus cefuroxime axetil in the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis: results of a randomized, double-blind study. *J Antimicrob Chemother*. 1999;43:529-39.
64. García-De-Lomas J, García-Rey C, López I, Gimeno C. Susceptibility patterns of bacteria causing community-acquired respiratory infections in Spain: the SAUCE project. *J Antimicrob Chemother*. 2002;50 Suppl 2:21-6.
65. García JA, Baquero F, García J, et al. Anti microbial susceptibility of 1.422 *Haemophilus influenzae* isolates from respiratory tract infections in Spain: results of a 1-year. (1996-97) multicenter surveillance study: Spanish Surveillance Group for Respiratory Pathogens. *Infection*. 1999;27:265-7.
66. Groenewegen KH, Schol AMWJ, Wouters EFM. Mortality and mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. *Chest*. 2003;124:459-67.
67. Incalzi RA, Fuso L, De Rosa M, Forastiere F, Rapiti E, Nardecchia B, et al. Comorbidity contributes to predict mortality of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 1997;10:2794-800.
68. Anzueto A, Norris S. Clarithromycin in 2003: sustained efficacy and safety in an era of rising antibiotic resistance. *Int J Antimicrob Agents*. 2004;24:1-17.

69. Lode H, Eller J, Linnhoff A, Ioann M; Evaluation of therapy-free interval in COPD Patients Study Group. Levofloxacin versus clarithromycin in COPD exacerbation: focus on exacerbation-free interval. *Eur Respir J*. 2004;24:947-53.
70. Gotfried MH. Comparison of bacteriologic eradication of *Streptococcus pneumoniae* by clarithromycin and reports of increased antimicrobial resistance. *Clin Ther*. 2000;22:2-14.
71. Gotfried MH. Macrolides for the treatment of chronic sinusitis, asthma, and COPD. *Chest*. 2004;125 Suppl 2:52-60.
72. Guay DR. Review of cefditoren, an advanced-generation, broad-spectrum oral cephalosporin. *Clin Ther*. 2001;23:1924-37.
73. Clark CL, Nagay K, Dewasse BE, Pankuch GA, Ednie LM, Jacobs MR, et al. Activity of cefditoren against respiratory pathogens. *J Antimicrob Chemother*. 2002;50:33-41.
74. Soler N, Torres A, Ewig S, Gonzalez 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.
75. Fagon JY, Chastre J, Trouillet JL, Domart Y, Dombret MC, et al. Characterization of distal bronchial microflora during acute exacerbation of chronic bronchitis. Use of the protected specimen brush technique in 54 mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis*. 1990;142:1004-8.
76. Monso E, García-Aymerich J, Soler N, Farrero E, Felez MA, Anto JM, et al. EFRAM Investigators. Bacterial infection in exacerbated COPD with changes in sputum characteristics. *Epidemiol Infect*. 2003;131:799-804.
77. Balter MS, La Forge J, Low DE, et al. Canadian guidelines for the management of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Can Respir J*. 2003;10:3B-32.
78. Wilson R, Allegra L, Huchon G, Izquierdo JL, Jones P, Schaberg T, et al; MOSAIC Study Group. Short-term and long-term outcomes of moxifloxacin compared to standard antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest*. 2004;125:953-64.
79. Grossman RF. Cost-effective therapy for acute exacerbations of chronic bronchitis. *Semin Respir Infect*. 2000;15:71-81.
80. Miravittles M. Treatment failure of acute exacerbations of chronic obstructive airways disease risk factors and clinical relevance]. *Med Clin (Barc)*. 2002;119:304-14.
81. Dewan NA, Rafique S, Kanwar B, Satpathy H, Ryschon K, Tillotson GS, et al. Acute exacerbation of COPD: factors associated with poor treatment outcome. *Chest*. 2000;117:662-71.
82. Loza E, Loza E, Liñares J, Cantón R, Pascual A, Morosini MI, et al Programa SENTRY (España) 1999-2000. *Enf Inf Microbiol Clin*. 2003;21:404-9.
83. Bouza E, García-Garrote F, Cencenado E, Marín M, Díaz MS, Sánchez Romero I, et al; Grupo Español para el estudio de *Pseudomonas aeruginosa*. *Pseudomonas aeruginosa*: a multicenter study in 136 hospitals in Spain. *Rev Esp Quimioter*. 2003;16:41-52.
84. Boselli E, Breilh D, Rimmele T, et al. Pharmacokinetics and intrapulmonary diffusion of levofloxacin in critically ill patients with severe community-acquired pneumonia. *Crit Care Med*. 2005;33:104-9.
85. FDA. Ficha técnica de Levaquin IV de 500 y 750 mg.
86. FDA. Ficha técnica de Cipro IV.
87. Guidelines for the management of adults with hospital acquired, ventilator associated and healthcare associated pneumonia. *Am J Resp Crit Care Med*. 2005;171:388-416.
88. Chodosh S, DeAbate CA, Haverstock D, et al. Short-course moxifloxacin therapy for treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *Respir Med*. 2000;94:18-27.
89. Masterton RG, Burley CJ. Randomized, double-blind study comparing 5- and 7-day regimens of oral levofloxacin in patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. *Int J Antimicrob Agents*. 2001;18:503-12.
90. Ficha técnica de Amoxicilina-Ácido clavulánico, Azitromicina, Cefepima, Cefotaxima, Ceftriaxona, Ciprofloxacino, Claritromicina, Levofloxacino, Moxifloxacino y Telitromicina.
91. Finch R, Schurmann D, Collins O, Kubin R, McGivern J, Bobbaers H, et al. Randomized controlled trial of sequential intravenous (iv) and oral moxifloxacin compared with sequential iv and oral co-amoxiclav with or without clarithromycin in patients with community-acquired pneumonia requiring initial parenteral treatment. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46:1746-54.
92. Heyd A, Haverstock D. Retrospective analysis of the safety profile of oral and intravenous ciprofloxacin in a geriatric population. *Clin Ther*. 2000;22:1239-50.
93. Andriole VT, Haverstock DC, Choudhri SH. Retrospective analysis of the safety profile of oral moxifloxacin in elderly patients enrolled in clinical trials. *Drug Saf*. 2005;28:443-52.
94. Vargas Castrillón E, De Miguel Gallo V, Moreno González A. Los fármacos como factor de riesgo en el anciano. En: Ribera Casado JM, Gil Gregorio P, editores. Factores de riesgo en la patología geriátrica. Madrid: Editores Médicos S.A.; 1996. p. 235-45.
95. Orero A, González J, Prieto J, por el Grupo de Estudio del Uso Racional de los Antibióticos Orales (URANO). Antibióticos en los hogares españoles. Implicaciones médicas y socioeconómicas. *Med Clin (Barc)*. 1997;109:782-5.
96. Grupo de trabajo sobre incumplimiento. Incumplimiento terapéutico en los ancianos. *Med Clin (Barc)*. 1993;100:736-40.
97. Romero Vivas J, Rubio Alonso M, Corral O, Pacheco S, Agudo E, Picazo JJ. Estudio de las infecciones respiratorias extrahospitalarias. *Enferm Infect Microbiol Clin*. 1997;15:289-98.
98. Ripio MA, Orero A, González J, por el Grupo Urano. Prescripción de antibióticos en Atención Primaria en España. Motivos y características. *Medicina General*. 2002;48:785-90.
99. Baquero F, García-Rodríguez JA, García de Lomas J, Aguilar L, y Spanish Surveillance Group for Respiratory Pathogens. Antimicrobial resistance of 1.113 *Streptococcus pneumoniae* isolates from respiratory tract infections in Spain. Results of one-year (1996-97) multicenter surveillance study. *Antimicrob. Agents Chemother*. 1999;43:357-9.
100. Ripio MA, Orero A, Prieto J. Resistencias bacterianas. Opinión de los médicos de Atención Primaria españoles. *Medicina General*. 2000;25:539-45.
101. Soriano F, Granizo JJ, Fenoll A, Gracia M, Fernandez-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.
102. García-de-Lomas J, López Cerezo L, Gimeno Cardona C, y Grupo Español para la Vigilancia de los Patógenos Respiratorios (GEVIPAR) Sensibilidad de los patógenos respiratorios en la comunidad en España: resultados del estudio Sauce. *An Esp Pediatr*. 2002;56 Supl 1:9-19.
103. García Sánchez JE, López R, Prieto J, editores. Antimicrobianos en medicina. Barcelona: Prous Science SA; 1999.
104. Miravittles M. Fracaso en el tratamiento de las agudizaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Factores de riesgo e importancia clínica. *Med Clin (Barc)*. 2001;119:304-14.
105. 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.
106. Connors AF, Dawson NV, Thomas C, Harrel FE, Desbiens N, Fulkerson WJ, et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154:959-67.
107. Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzocha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:1418-22.
108. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, Collins D, Gross NJ, Light RL, et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 1999;340:1941-7.
109. Davies L, Angus RM, Calverley PMA. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Lancet*. 1999;354:456-60.
110. Niewoehner DE. Interventions to prevent chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Am J Med*. 2004;117(12A):41S-8.
111. Staykova T, Black P, Chacko E, Ram FSF, Poole P. Prophylactic antibiotic therapy for chronic bronchitis (Cochrane Review). En: The Cochrane Library, Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons; 2004.
112. Poole PJ, Black PN. Oral mucolytic drugs for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review. *BMJ*. 2001;322:1271-4.
113. Decramer M, Rutten-van Molken M, Dekhuijzen PN, Troosters T, Van Herwaarden C, Pellegrino R, et al. Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;365:1552-60.

114. Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, Jones P, Pride N, Gulsvik A, et al; for the TRISTAN (Trial of Inhaled Steroids And long-acting b2 agonists) study group. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361:449-56.
115. Soriano JB, Vestbo J, Pride NB, Kiri V, Maden C, Maier WC. Survival in COPD patients after regular use of fluticasone propionate and salmeterol in general practice. *Eur Respir J*. 2002;20:819-25.
116. Vestbo J; TORCH Study Group. The TORCH (towards a revolution in COPD health) survival study protocol. *Eur Respir J*. 2004;24:206-10.
117. Hubbard R, Tattersfield A. Inhaled Corticosteroids, Bone Mineral Density and Fracture in Older People. *Drugs Aging*. 2004;21:631-8.
118. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. [Actualización 2004]. Disponible en: <http://www.goldcopd.com>
119. Nichol KL, Baken L, Nelson A. Relation between influenza vaccination and outpatient visits, hospitalization, and mortality in elderly persons with chronic lung disease. *Ann Intern Med*. 1999;130:397-403.
120. Howells CHL, Tyler LE. Prophylactic use of influenza vaccine in patients with chronic bronchitis. *Lancet*. 1961;2:1428-32.
121. Wongsurakiat P, Maranetra KN, Wasi C, Kositanont U, Dejsomritrutai W, Charoenratanakul S. Acute respiratory illness in patients with COPD and the effectiveness of influenza vaccination. *Chest*. 2004;125:2011-20.
122. Nichol KL, Baken L, Wuorenma J, Nelson A. The health and economic benefits associated with pneumococcal vaccination of elderly persons with chronic lung disease. *Arch Intern Med*. 1999;159:2437-42.
123. Couser JJ, Guthmann R, Amadeh MA, Kane CS. Pulmonary rehabilitation improves exercise capacity in older elderly patients with COPD. *Chest*. 1995;107:730-4.
124. Griffiths TL, Burr ML, Campbell IA, et al. Results at 1 year of outpatient multidisciplinary pulmonary rehabilitation: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2000;355:362-8.
125. Ries AL, Kaplan RM, Myers R, Prewitt LM. Maintenance after pulmonary rehabilitation in chronic lung disease: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:880-8.
126. Bourbeau J, Julien M, Maltais F, et al. Reduction of hospital utilization in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a disease-specific self-management intervention. *Arch Intern Med*. 2003;163:585-91.
127. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, Altose MD, Bailey WC, Buist AS, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. *JAMA*. 1994;272:1497-505.
128. Wagena EJ, Van der Meer RB, Ostelo RJ, Jacobs JE, Van Schayck CP. The efficacy of smoking cessation strategies in people with chronic obstructive pulmonary disease: results from a systematic review. *Respiratory Medicine*. 2004;98:805-15.
129. Gluck O, Colice G. Recognizing and treating glucocorticoid-induced osteoporosis in patients with pulmonary diseases. *Chest*. 2004;125:1859-76.
130. McEvoy CE, Ensrud KE, Bender E, et al. Association between corticosteroid use and vertebral fractures in older men with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:704-9.
131. Alsaedi A, Sin DD, McAlister FA. The effects of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Am J Med*. 2002;113:59-65.
132. Hubbard RB, Smith CJ, Smeeth L, Harrison TW, Tattersfield AE. Inhaled corticosteroids and hip fracture: a population-based case-control study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:1563-6.
133. Cumming RG, Mitchell P, Leeder SR. Use of inhaled corticosteroids and the risk of cataracts. *N Engl J Med*. 1997;337:8-14.
134. Garbe E, LeLorier J, Boivin JF, Suissa S. Risk of ocular hypertension or open-angle glaucoma in elderly patients on oral glucocorticoids. *Lancet*. 1997;350:979-82.
135. Ram FSF, Wedzicha JA, Wright J, Greenstone M. Hospital at home for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library*, Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons; 2004.
136. Shepperd S, Harwood D, Gray A, Vessey M, Morgan P. Randomised controlled trial comparing hospital at home care with inpatient hospital care. II: cost minimisation analysis. *BMJ*. 1998;316:1791-9.
137. Jones J, Wilson A, Parker H, Wynn A, Jagger C, Spiers N, et al. Economic evaluation of hospital at home versus hospital care: cost minimisation analysis of data from randomised controlled trial. *BMJ*. 1999;319:1547-50.
138. Wilson A, Parker H, Wynn A, Jagger C, Spiers N, Jones J, et al. Randomised controlled trial of effectiveness of Leicester hospital at home scheme compared with hospital care. *BMJ*. 1999;319:1542-6.