Segundo documento de consenso sobre uso de antimicrobianos en la exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

F. Álvarez^a, E. Bouza^b, J.A. García-Rodríguez^b, J. Mensa^b, E. Monsó^a, J.J. Picazo^b, V. Sobradillo^a, A. Torres^a, M. Moya Mir^c, M. Martínez Ortiz de Zárate^c, F. Pérez Escanilla^d, T. Puente^e y J.L. Cañada^e

^aSociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). ^bSociedad Española de Quimioterapia (SEQ). ^cSociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (SEMES). ^dSociedad Española de Medicina General (SEMG). ^eSociedad Española de Medicina Rural y Generalista (SEMERGEN).

JUSTIFICACIÓN

En el año 2000, expertos de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), la Sociedad Española de Quimioterapia (SEQ) y la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (SEMFC), conscientes de la importancia de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), elaboraron un documento-consenso que pudiera servir como base para el control de la enfermedad, mediante un adecuado uso de antimicrobianos. Ahora, tres años después, y con motivo de importantes avances científicos, se plantea una profunda revisión, que en realidad constituye el Segundo Documento de Consenso sobre *Uso de antimicrobianos en la exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica*. Por un lado, diferentes sociedades científicas han demostrado interés en adherirse al proyecto y trabajar en él: Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (SEMES), Sociedad Española de Medicina General (SEMG) y Sociedad Española de Medicina Rural y Generalista (SEMERGEN), lo cual, conjuntamente con la declinación de la SEMFC, obliga a cambiar la estructura y algunos contenidos del documento. Por otra parte, en el momento presente se ha incorporado al arsenal terapéutico del médico un nuevo grupo de antimicrobianos (los cetólidos) con un único representante hasta ahora, la telitromicina, que permite considerarlo no sólo como alternativa terapéutica sino elección incluso en determinadas circunstancias clínicas que se analizan en el documento. Éstos son los dos aspectos más significativos que, sumados a otros, como la cada vez más aceptada actividad de levofloxacino sobre *Pseudomonas aeruginosa* y la constante actividad que demuestra amoxicilina-ácido clavulánico cuando se administra a las dosis recomendadas cada 8 horas, ofrecen nuevos patrones antibióticos

para el tratamiento de esta enfermedad. Por último, se analizan científicamente otros grupos de antimicrobianos (macrólidos, cefalosporinas orales, etc.) y se ofrecen normas de empleo de estos agentes, tanto por parte de los especialistas como de los médicos de Atención Primaria.

DEFINICIONES

La EPOC se caracteriza por la presencia de un trastorno ventilatorio obstructivo (disminución del volumen espiratorio forzado en el primer segundo [FEV₁] y de la relación FEV₁/ capacidad vital forzada [FVC]) crónico y poco reversible. El tabaquismo es la causa más frecuente de la enfermedad, aunque sólo una parte de los fumadores evoluciona hasta presentar las alteraciones anatomopatológicas propias de la EPOC.

La bronquitis crónica se define por la presencia de tos y expectoración durante más de tres meses al año a lo largo de dos o más años consecutivos. Se considera que un paciente está afecto de bronquitis crónica simple si su función respiratoria es normal, y de bronquitis crónica asociada a EPOC cuando presenta el trastorno ventilatorio obstructivo característico de la enfermedad.

En el enfisema pulmonar, que coexiste frecuentemente con la EPOC, existe un agrandamiento permanente de los espacios aéreos distales a los bronquiolos terminales con destrucción de la pared alveolar, sin fibrosis manifiesta¹.

El asma bronquial, enfermedad que cursa con un trastorno ventilatorio obstructivo reversible, que puede modificarse hasta llegar a la normalidad de forma espontánea o por medio de tratamiento, se diferencia conceptual y terminológicamente de la EPOC, aunque puede ser difícil discriminar las dos enfermedades en los casos de asma crónica poco reversible.

El término EPOC no debe emplearse para definir los procesos que cursan con un trastorno ventilatorio obstructivo pero tienen una causa específica, como es el caso de la obstrucción de la vía aérea superior, la fibrosis quística, las bronquiectasias o la bronquiolitis obliterante.

Correspondencia:
J.L. Cañada.
C/ Máximo Aguirre, 16. 2º Dcha.
48930 Las Arenas. Guetxo. Vizcaya.

La exacerbación respiratoria en un paciente habitualmente no expectorador que cursa con la aparición de expectoración o esputo purulento se identifica como bronquitis aguda. En el paciente afecto de bronquitis crónica, la exacerbación respiratoria implica la aparición de un cambio en la situación respiratoria basal, habitualmente con aumento de la expectoración, esputo purulento, aumento de la disnea o cualquier combinación de estos síntomas. En ausencia de datos previos sobre la función pulmonar, se acepta un diagnóstico de exacerbación de bronquitis crónica simple cuando el paciente no refiera disnea en situación de estabilidad clínica, y exacerbación de EPOC cuando el paciente afecto de bronquitis crónica refiera disnea previa. En todos los casos este diagnóstico será reevaluado transcurrido un mínimo de 8 semanas, cuando el paciente haya estabilizado la enfermedad y pueda determinarse su función pulmonar. El hallazgo de un trastorno ventilatorio obstructivo confirmará el diagnóstico de EPOC.

La neumonía, aunque a menudo se presente con criterios de exacerbación respiratoria, se considera un diagnóstico específico que se establece por medio de la exploración física y el estudio radiológico del tórax. El tratamiento antimicrobiano de la neumonía tiene características especiales, que han sido revisadas en guías clínicas².

EPIDEMIOLOGÍA

La bronquitis crónica y la EPOC son enfermedades directamente ligadas a la prevalencia del tabaquismo. En Europa, un 35% de la población adulta es fumadora³ y la EPOC afecta a una fracción importante de esta población. El estudio epidemiológico de la EPOC en España (IBERPOC) demostró que en la población con edad comprendida entre 40 y 70 años la prevalencia global de EPOC es del 9%⁴.

Por otra parte, tenemos que señalar que la mortalidad por EPOC, de acuerdo con el Boletín Epidemiológico Semanal (BES) del Ministerio de Sanidad y Consumo de 20 de enero de 1997, fue del 5,9% en los hombres y del 2,6% en las mujeres, del total de causas de muerte.

La exacerbación de la EPOC es una causa frecuente de consulta en los servicios hospitalarios de urgencias y representa el 2% de las urgencias⁵, con amplias variaciones estacionales. La exacerbación de causa infecciosa constituye el 1,5% de las urgencias atendidas en los servicios de urgencias del hospital y el 13,7% de las infecciones, requiriendo ingreso hospitalario el 40% de los enfermos^{6,7}. El estudio EPINE pone de manifiesto que la prevalencia de infección respiratoria de adquisición comunitaria en enfermos hospitalizados aumentó del 28,6% en 1990 al 31,7% en 1997⁸.

Un 4% de la población general europea consulta a su médico al menos una vez al año por exacerbación respiratoria y un 20% de estas consultas corresponde a pacientes con EPOC⁹. En España, en más del 90% de los casos de exacerbación respiratoria se prescribe un tratamiento antibiótico empírico, aunque la microbiología del esputo se

estudia sólo en el 5% de los pacientes. En 1996 las penicilinas (25% a 35%), las cefalosporinas (30%), los macrólidos (25% a 35%) y las quinolonas (10% a 20%) fueron los antimicrobianos más utilizados para el tratamiento de la exacerbación de la bronquitis crónica y de la EPOC en nuestro país¹⁰⁻¹².

En la historia natural de la bronquitis crónica y de la EPOC la infección es causa del 75% de las exacerbaciones que presenta el paciente. El agente etiológico es bacteriano en tres cuartas partes de las exacerbaciones de causa infecciosa, principalmente *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* y *Chlamydia pneumoniae*. Sin embargo, en el paciente con EPOC grave con una exacerbación que requiere ventilación asistida, la infección puede estar causada por *Pseudomonas aeruginosa*. El resto de las agudizaciones infecciosas están causadas por virus, o excepcionalmente por otros microorganismos^{9,13-16}. En el 25% de los episodios de exacerbación no se demuestra una etiología infecciosa. En estos casos el agente causal está mal definido, pero la exposición a contaminación atmosférica, polvo, vapores o humos muy probablemente se relacione con algunas de estas exacerbaciones^{17,18}.

GRAVEDAD Y CRITERIOS DE HOSPITALIZACIÓN EN LA EXACERBACIÓN DE LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

La gravedad de la exacerbación de la EPOC viene dada por el grado de la alteración funcional del paciente en situación de estabilidad, por lo que las mediciones espirométricas constituyen la herramienta principal para su determinación. El valor del FEV₁, expresado como porcentaje respecto al valor de referencia, es el mejor indicador de la gravedad del trastorno ventilatorio obstructivo¹⁹. La medición del FEV₁ tiene la ventaja de su fácil realización, tener una alta reproducibilidad y estar bien correlacionada con el pronóstico de la enfermedad. Se propone la siguiente clasificación de la gravedad de la enfermedad según el valor del FEV₁, considerado como porcentaje del valor de referencia:

- 1) EPOC leve: FEV₁ entre el 60% y el 80% del valor de referencia.
- 2) EPOC moderada: FEV₁ entre el 40% y el 59% del valor de referencia.
- 3) EPOC grave: FEV₁ < 40% del valor de referencia.

Los límites aquí propuestos se corresponden con los establecidos por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica²⁰. Aunque dichos límites son arbitrarios y tienen un carácter empírico, tienen por objetivo facilitar las recomendaciones sobre las pautas de tratamiento.

En los pacientes con EPOC leve en situación de estabilidad clínica puede haber pocos síntomas, aunque la disnea en los esfuerzos moderados puede alertar acerca de la existencia de EPOC. La exploración funcional, sobre todo en fumadores, contribuye a la identificación de la EPOC en un estadio inicial.

Los pacientes con EPOC moderada a grave suelen presentar síntomas aun cuando están clínicamente estables:

tos y producción de esputo a diario, disnea con el ejercicio moderado y empeoramiento evidente de los síntomas durante las exacerbaciones.

La disnea invalidante y las complicaciones asociadas, como el *cor pulmonale*, son frecuentes en los pacientes con EPOC grave.

Tratamiento extrahospitalario

Como primera opción, el paciente con exacerbación de EPOC leve a moderada será tratado ambulatoriamente, considerándose el tratamiento hospitalario sólo cuando se valoren otros diagnósticos o cuando la evolución no sea favorable^{18,21}. En todos los episodios de exacerbación deberá realizarse un seguimiento a las 48-72 horas de la primera consulta para modificar el tratamiento si la evolución no es adecuada (cambio en el tratamiento o remisión del paciente al hospital).

El tratamiento por vía ambulatoria deberá optimizarse con el empleo de broncodilatadores de acción rápida a dosis elevadas. La utilización de corticosteroides para tratar la exacerbación de la EPOC leve a moderada no es siempre necesaria, aunque no se interrumpirá este tratamiento si el paciente recibía glucocorticoides inhalados en su tratamiento de mantenimiento. Sin embargo, cuando en la visita de seguimiento no se haya detectado una evolución favorable será aconsejable asociar glucocorticoides orales al tratamiento.

Tratamiento hospitalario

Los episodios de exacerbación en los pacientes con EPOC grave es aconsejable que sean evaluados en el hospital (tabla 1). En ausencia de datos funcionales previos se utilizará el grado de disnea, cuando el paciente se encuentra clínicamente estable, como criterio aproximativo de gravedad. Si existiera disnea de grado 2 o superior (tabla 2), el paciente debe considerarse inicialmente como EPOC grave²². En la exacerbación de la EPOC grave es preciso administrar dosis elevadas de broncodilatadores, por lo que puede ser necesario recurrir a soluciones del preparado adecuadas para ser administradas con un nebulizador. Será asimismo aconsejable administrar glucocorticoides desde el inicio. Este tratamiento se mantendrá durante tres o cuatro días y se reducirá posteriormente de forma

Tabla 1. Criterios de evaluación hospitalaria en la exacerbación de la EPOC
EPOC grave
Cualquier grado de EPOC con
Comorbilidad asociada grave
Taquipnea (> 30 respiraciones por minuto)
Uso de músculos accesorios
<i>Cor pulmonale</i> descompensado
Cianosis
Signos clínicos de encefalopatía hipercápnica
Imposibilidad de controlar la enfermedad en el domicilio
Necesidad de descartar otras enfermedades
Mala evolución en una visita de seguimiento de la agudización
EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Tabla 2. Escala de disnea²⁸

Ausencia de sensación disneica excepto al realizar ejercicio intenso
Disnea al andar deprisa o subir una cuesta poco pronunciada
Incapacidad de mantener el paso de otras personas de la misma edad, caminando en llano, debido a la dificultad respiratoria, o tener que parar a descansar al andar en llano al propio paso
Tener que parar a descansar al andar unos 100 metros o a los pocos minutos de andar en llano
La disnea impide al paciente salir de casa o aparece con actividades como vestirse

progresiva. En las exacerbaciones de pacientes con EPOC grave que no respondan al tratamiento broncodilatador inicial puede ser de interés la administración adicional de aminofilina intravenosa. Cuando exista insuficiencia respiratoria se mantendrá una adecuada oxigenación tisular por medio de oxigenoterapia, utilizando la mínima FiO₂ necesaria para conseguir un valor de PaO₂ por encima de 60 mmHg (o SaO₂ > 90%) sin que se produzca una disminución importante (< 7,3) del valor del pH arterial.

Criterios de hospitalización

Serán ingresados en el hospital aquellos pacientes con exacerbación de su EPOC que no presenten mejoría en las primeras 12 horas, con persistencia del deterioro gasométrico y clínica de disnea intensa. La mortalidad durante un ingreso por exacerbación de EPOC es del 10%²³, por lo que en esta situación deben utilizarse todas las opciones terapéuticas con que pueda conseguirse una mejoría clínica.

Consideramos fundamental la posibilidad de dejar al enfermo en observación en el servicio de urgencias para valorar la evolución en las primeras 24-48 horas antes de decidir el alta o el ingreso definitivo. La mejor forma de mejorar la atención al enfermo en urgencias probablemente sea seleccionando adecuadamente a los pacientes con exacerbación de EPOC que realmente necesitan ser hospitalizados, y para ello son muy útiles las unidades de observación. Existe una proporción importante de casos en que la decisión de ingreso o alta no está inicialmente clara. En un estudio²⁴, la mitad de los enfermos con exacerbación de EPOC que quedaron en observación de urgencias pudieron ser dados de alta sin necesidad de ingreso.

El alta hospitalaria se considerará cuando se haya producido una mejoría clínica que permita alcanzar una situación próxima a la basal del paciente. Aunque esto no se consiga, puede plantearse el alta siempre que haya estabilidad clínica y gasométrica, y que el paciente sea capaz de controlar la enfermedad en el domicilio, incluso en caso de que persistan la hipoxemia o la hipercapnia.

El tratamiento con glucocorticoides sistémicos se reducirá progresivamente hasta suprimirlo tras el alta. Siempre será recomendable una visita médica a las dos semanas siguientes al alta, ya que en este período una cuarta parte de los pacientes puede presentar un empeoramiento^{25,26}. La presencia de hipercapnia en el momento del alta hospitalaria obliga a un seguimiento estricto del paciente, ya

que ésta es una situación con elevado riesgo de mortalidad en los meses siguientes^{23,27}.

RECOMENDACIONES PARA EL DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO DE LAS AGUDIZACIONES DE LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

En pacientes con EPOC, las agudizaciones de su enfermedad pueden ser el resultado de una infección vírica, una infección bacteriana, polución ambiental (incluyendo el hábito tabáquico), alergia o irritación química. Se cuestiona el papel de la infección bacteriana, pero los estudios broncoscópicos han demostrado que hasta el 50% de los pacientes pueden tener bacterias en concentraciones elevadas en las vías respiratorias bajas^{15,16,29}. El problema para definir la etiología de una agudización de un paciente con EPOC es que muchos de ellos tienen bacterias en sus secreciones respiratorias incluso en fase estable de su enfermedad^{15,30}, y los mismos microorganismos pueden estar presentes en el momento de la exacerbación o pueden ser realmente la causa de ésta. Durante una exacerbación el número de bacterias aumenta, lo que sugiere que las delicadas relaciones entre el huésped y el patógeno se han modificado, bien como resultado de un cambio en las bacterias en sí mismas o bien por un cambio en las defensas del huésped.

Los estudios broncoscópicos en pacientes con agudización leve que no requieren ingreso hospitalario han mostrado que cerca de la mitad de la población de pacientes con EPOC tiene bacterias en concentraciones elevadas, y que *H. influenzae* (no tipificable y no capsulado), *S. pneumoniae* y *M. catarrhalis* son los microorganismos predominantes¹⁵. Sin embargo, en los pacientes que requieren ventilación artificial la frecuencia de estas bacterias es menor y otros microorganismos, como *Haemophilus parainfluenzae* y *P. aeruginosa*, son los predominantes^{16,29}. Además, en dos estudios se ha observado que la gravedad de la función pulmonar, medida por el FEV₁, tiene impacto en la microbiología de la exacerbación^{13,14}. En los pacientes con enfermedad leve predomina *S. pneumoniae*, mientras que en aquéllos con mayor alteración de la función pulmonar, a medida que ésta se agrava, presentan mayor proporción de *H. influenzae* y *M. catarrhalis*, e incluso *P. aeruginosa* en los que tienen más obstrucción. Otros estudios también han demostrado que, a medida que la enfermedad progresa (lo que se refleja en tratamientos antibióticos previos, tratamiento con corticosteroides por vía oral, más de 4 exacerbaciones al año y/u obstrucción grave de las vías respiratorias con FEV₁ < 40%), la microbiología de la agudización se vuelve más compleja³¹.

Los microorganismos que normalmente se identifican en las agudizaciones a menudo son resistentes a los antibióticos de uso habitual. Hasta el 40% de las cepas de *H. influenzae* y más del 90% de las de *M. catarrhalis* son productoras de betalactamasas, lo que implica que antibióticos como la ampicilina y la amoxicilina puedan resultar ineficaces. El neumococo también es con frecuencia resis-

tente a la penicilina y los macrólidos. En España concretamente, las cifras de resistencia de *S. pneumoniae* a la penicilina están alrededor del 40%, mientras que el porcentaje de resistencia a los macrólidos es cercano al 30%. Recientemente se ha demostrado que, en pacientes con neumonía comunitaria, si la concentración mínima inhibitoria (CMI) de penicilina para el neumococo es ≥ 4 mg/l o la de cefotaxima ≥ 2 puede tener implicaciones en el pronóstico de los pacientes³².

Finalmente, es necesario destacar que un porcentaje no desdeñable (10% a 20%) de pacientes con agudización moderada a grave no responden al tratamiento empírico inicial y requieren un cambio de antibiótico. En estos casos la infección puede estar causada por *Staphylococcus aureus*, *P. aeruginosa* o algún microorganismo atípico no cubierto por la pauta inicial, por lo que una valoración microbiológica ayudaría al ajuste del tratamiento antibiótico de segunda opción.

Por la complejidad bacteriológica de las agudizaciones de cierto grupo de pacientes con EPOC, que pueden estar producidas por microorganismos de difícil tratamiento, así como por la posibilidad de que los microorganismos causales sean resistentes a los antibióticos habituales, como es el caso de *S. pneumoniae*, puede ser aconsejable obtener un diagnóstico etiológico en ciertos grupos de pacientes que presentan una exacerbación de su EPOC.

Nuestras recomendaciones son las siguientes:

1) Los pacientes que no requieren ingreso hospitalario no suelen tener los factores de riesgo antes mencionados y, por lo tanto, la recomendación será tratarlos de forma empírica, sin necesidad de establecer el diagnóstico microbiológico.

2) En los pacientes que requieren hospitalización es imposible pretender en todos ellos un diagnóstico microbiológico correcto. En esta población lo más lógico es seleccionar aquellos que pueden tener riesgo de microorganismos poco habituales (*P. aeruginosa*) o resistentes a los antibióticos. Así pues, en los casos con tratamientos antibióticos previos, tratamiento con esteroides, curso prolongado de la enfermedad, más de 4 exacerbaciones al año y obstrucción grave de las vías respiratorias (FEV₁ < 40%), es aconsejable obtener una muestra de secreciones respiratorias para su estudio microbiológico.

3) En aquellos casos de pacientes con EPOC que deben ser ingresados en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), ventilados mecánicamente o no, siempre es aconsejable intentar obtener un diagnóstico microbiológico. La razón es doble: primero, porque en estos pacientes suelen coincidir los factores de riesgo antes mencionados, y en segundo lugar porque la gravedad de la exacerbación hace que el tratamiento antibiótico deba ser lo más ajustado posible en relación con la etiología microbiana.

4) En aquellos otros pacientes que presenten una reagudización con mala respuesta al tratamiento empírico, lo cual se evidencia por la persistencia de signos y síntomas capitales de la agudización a las 72 horas de iniciado el tratamiento, es aconsejable, en todos los casos, intentar efectuar un diagnóstico microbiológico.

Tipos de muestra

Sangre

La mayoría de los pacientes con exacerbación de su EPOC no suelen tener bacteriemia, por lo que no suele ser útil obtener muestras de sangre para cultivo. Deben reservarse para aquellos pacientes febriles o para los ingresados en UCI con una exacerbación grave.

Suero para diagnóstico indirecto

No está justificada la obtención de suero. Sólo en caso de estudios epidemiológicos deben realizarse técnicas serológicas.

Muestras de vías respiratorias

Como norma general, debe tenerse en cuenta que muchos de los pacientes con agudización de una EPOC han recibido alguna o varias dosis de tratamiento antibiótico previamente a la obtención de las muestras, y ello puede afectar de forma significativa a la sensibilidad del método. Hecha esta premisa, las posibles muestras de vías respiratorias a obtener pueden ser las siguientes:

Espuito. La obtención de una muestra de esputo para tinción de Gram y cultivo es la técnica más simple de las existentes. Debe tenerse en cuenta, extrapolando de los estudios en neumonía comunitaria, que el 30% de los pacientes son incapaces de expectorar, y del 70% restante sólo la mitad producirán una muestra válida³³. Se considerará una muestra válida aquella que presente más de 25 polimorfonucleares por campo y menos de 10 células epiteliales escamosas (grado V de la escala de Murray y Washington). Con la muestra obtenida, cuando sea de buena calidad, se procederá a efectuar una tinción de Gram y cultivo en medios habituales. No existen estudios amplios que hayan comparado la rentabilidad de la tinción de Gram y el cultivo del esputo con técnicas de referencia. Por lo tanto, las muestras de esputo es muy probable que tengan los sesgos habituales descritos en la neumonía comunitaria. Nuestra recomendación general es que se considere la obtención de una muestra de esputo únicamente en los pacientes hospitalizados con alguno de los factores de riesgo antes mencionados.

Broncoaspirado. En pacientes intubados y ventilados mecánicamente, la aspiración simple a través del tubo orotraqueal es equivalente a la muestra de esputo en el paciente no ventilado. En este caso sí se han validado estas muestras con técnicas de referencia, como el catéter telescópado, con muy buena concordancia¹⁶. En principio, por su facilidad de obtención y buen rendimiento, estas muestras son de elección (junto con otras) en el paciente con una vía aérea artificial.

Muestras broncoscópicas. La técnica del catéter telescópado es la que mejor refleja, desde el punto microbiológico, la presencia de infección bronquial dado su carácter de exploración de tipo segmentario. En principio, como criterio

orientativo, debe considerarse a un microorganismo causante de la infección bronquial cuando el recuento de colonias sea ≥ 100 UFC/ml^{16,29}. Algunos autores recomiendan utilizar un punto de corte ≥ 1.000 UFC/ml¹⁵. Esta técnica, en pacientes con exacerbación de su EPOC, debe reservarse sólo para aquéllos con vía aérea artificial, aunque no existe ninguna evidencia de que proporcione mayor rentabilidad que la broncoaspiración. Podría estar indicada también en algunos pacientes que requieran hospitalización y no respondan a la terapia inicial. El lavado broncoalveolar no es una técnica que deba aplicarse a los pacientes con exacerbación de EPOC.

INDICACIÓN Y PAUTAS DE TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO EMPÍRICO DE LAS EXACERBACIONES DE LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

La elección de la pauta de antibioticoterapia empírica más apropiada para el tratamiento de un episodio de exacerbación de la EPOC debe basarse en:

- 1) La gravedad de la EPOC, establecida en función del valor del FEV₁.
- 2) La edad del paciente (mayor o menor de 65 años).
- 3) La existencia o no de comorbilidad significativa (diabetes mellitus, cirrosis hepática, insuficiencia renal crónica o cardiopatía).
- 4) El riesgo de participación de *P. aeruginosa* en la exacerbación, establecido por el número de ciclos de tratamiento antibiótico en el curso del año previo.

En las tablas 3 y 4 se expone la clasificación de las exacerbaciones de la EPOC, con los microorganismos que se hallan implicados con mayor frecuencia (tabla 3) y las pautas de tratamiento antimicrobiano consideradas de elección (tabla 4). Las recomendaciones se han calificado de acuerdo con la solidez y la calidad de los resultados de ensayos clínicos publicados hasta la fecha, empleando un sistema de letras (A-E) y números romanos (I-III), según los criterios recogidos en la tabla 5.

El inicio del tratamiento antimicrobiano empírico está indicado si se cumplen, al menos, dos de los siguientes criterios: aumento de la disnea, aumento del volumen de la expectoración y aumento de la purulencia del esputo.

El microorganismo aislado con mayor frecuencia en el cultivo de secreciones bronquiales de los pacientes incluidos en el grupo I es *H. influenzae*, seguido de *S. pneumoniae* y *M. catarrhalis*³⁴⁻³⁸. La asociación de amoxicilina con ácido clavulánico es activa frente a la mayoría de los microorganismos posiblemente implicados en este tipo de exacerbaciones. Sin embargo, amoxicilina-ácido clavulánico debe utilizarse en dosis altas (875/125 mg por toma) para obtener concentraciones en el suero y en la secreción bronquial superiores a la CMI para la mayoría de las cepas de neumococo resistentes a la penicilina. El empleo de amoxicilina con ácido clavulánico a intervalos cortos (875/125 mg cada 8 horas) aumenta el riesgo de aparición de disbiosis en relación con la mayor dosis diaria de ácido clavulánico. La cefuroxima-axetilo es la única

Tabla 3. Clasificación de las exacerbaciones de la EPOC en relación con los microorganismos más probables y recomendaciones para el diagnóstico bacteriológico

Grupo	Definición	Características	Microorganismos más probables	Método recomendado
I	EPOC leve en paciente < 65 años y sin comorbilidad		<i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>M. catarrhalis</i>	Ninguno
Ila	EPOC moderada o grave ^a sin riesgo de infección por <i>P. aeruginosa</i>	≤ 4 ciclos de tratamiento antibiótico en el último año	Ídem grupo I + enterobacterias (<i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i>)	Tinción de Gram + cultivo de esputo
Ilb	EPOC moderada o grave con riesgo de infección por <i>P. aeruginosa</i>	> 4 ciclos de tratamiento antibiótico en el último año	Ídem grupo Ila ^b + <i>P. aeruginosa</i>	Tinción de Gram + cultivo de esputo Broncoaspiración o fibrobroncoscopia con catéter telescópico ^c

^aSe incluye también en este grupo a los pacientes con EPOC leve, mayores de 65 años o con comorbilidad.
^bPosible participación de *S. aureus* y enterobacterias con factores de resistencia añadidos.
^cPacientes con vía aérea artificial.

alternativa por vía oral que cabe considerar dentro de la familia de los antibióticos betalactámicos. Sin embargo, no ofrece ventajas respecto a la amoxicilina-ácido clavulánico porque es algo menos activa frente a las cepas de neumococo resistentes a la penicilina (menor CMI). Por otro lado, la amoxicilina puede administrarse por vía oral a dosis más altas porque su curva de biodisponibilidad es lineal dentro de un margen de dosis más amplio. Telitromicina es un nuevo antibiótico perteneciente a la familia de los cetólidos (incluida en el amplio grupo terapéutico de los macrólidos) que muestra actividad bactericida frente a cerca del 100% de las cepas de *S. pneumoniae*³⁹ y es activa frente a *H. influenzae* en infecciones localizadas (otitis, bronquitis) que no cursan con bacteriemia. Las nuevas fluoroquinolonas activas frente a *S. pneumoniae* (levofloxacino y moxifloxacino) abarcan en su espectro cerca del 100% de las cepas de *H. influenzae* y *S. pneumoniae*, y consiguen concentraciones en la secreción bronquial varias veces superiores al valor de la CMI para estos microorganismos. En último lugar, entre las posibles pautas terapéuticas utilizables por vía oral cabe considerar a la familia de los macrólidos propiamente dichos (azitromicina y claritromicina). En España, actualmente, cerca del 25% de las

cepas de neumococos tienen valores de CMI para cualquier macrólido⁴⁰ superiores a la concentración que éstos pueden alcanzar en el suero y en la secreción bronquial. Por otro lado, la mayoría de las cepas de *H. influenzae* son resistentes a la claritromicina. En cierta medida es posible que el beneficio obtenido con el empleo de los macrólidos esté en relación con su efecto antiinflamatorio. Los macrólidos deben considerarse como un tratamiento alternativo en los casos en que, por cualquier motivo, no puedan emplearse las otras recomendaciones.

Los pacientes incluidos en el grupo II pueden subclasificarse según el riesgo de sufrir infección por *P. aeruginosa*, establecido en función del número de ocasiones en que el enfermo ha recibido tratamiento antibiótico en el curso del año previo. El riesgo de que en la secreción bronquial exista una densidad elevada de *P. aeruginosa* se considera significativo si durante el último año el paciente ha recibido más de 4 cursos de tratamiento antibiótico. Los pacientes incluidos en el subgrupo Ila (sin criterios de riesgo de infección por *P. aeruginosa*), cuando no existen criterios de hospitalización, pueden recibir tratamiento por vía oral con una fluoroquinolona (levofloxacino o moxifloxacino), con telitromicina o con amoxicilina-ácido clavulánico

Tabla 4. Pautas de tratamiento antibiótico empírico de las exacerbaciones de la EPOC

Grupo	Tratamiento oral	Tratamiento parenteral	Solidez de los resultados ^a	Calidad de los resultados ^a
I	EPOC leve, < 65 años y sin comorbilidad	Amoxicilina-ácido clavulánico ^b , telitromicina, levofloxacino, moxifloxacino, azitromicina ^c	B	I
Ila	EPOC moderada o grave sin riesgo de infección por <i>P. aeruginosa</i>	Levofloxacino, moxifloxacino, telitromicina, amoxicilina-ácido clavulánico ^b	A	I
Ilb	EPOC moderada o grave con riesgo de infección por+ <i>P. aeruginosa</i>	Ciprofloxacino o levofloxacino ^d (tratamiento elegido según antibiograma)	A	I

^aVer descripción en la tabla 5.
^bSe recomiendan dosis altas de amoxicilina (875 mg por toma). La cefuroxima-axetilo es una alternativa a la amoxicilina-ácido clavulánico (ver texto).
^cLa claritromicina es una alternativa a la azitromicina (ver texto).
^dLevofloxacino aprobado por la FDA en infección respiratoria con sospecha de *Pseudomonas* (septiembre 2002).
^eCefepíma, piperacilina-tazobactam o un carbapenémico, asociados o no a un aminoglucósido (ver texto).

Tabla 5. Categorías que reflejan la solidez y la calidad de los resultados en que se han basado las recomendaciones⁶⁹

Categoría	Definición
Solidez de los resultados	
A	Existe un número importante de resultados que recomiendan la utilización
B	Existe un número moderado de resultados que recomiendan la utilización
C	Sólo existe un número limitado de resultados que recomiendan o contraindican la utilización
D	Existe un número moderado de resultados que contraindican la utilización
E	Existe un número importante de resultados que contraindican la utilización
Calidad de los resultados	
I	Los resultados obtenidos recomendando o contraindicando la utilización proceden de al menos un ensayo clínico adecuadamente controlado y aleatorizado
II	Los resultados obtenidos recomendando o contraindicando la utilización proceden de al menos un ensayo clínico bien diseñado aunque no aleatorizado, de estudios analíticos de casos y controles o de cohortes (preferiblemente multicéntricos), de múltiples estudios de series temporales, o de resultados excepcionales obtenidos en estudios de experimentación no controlados
III	Se recomienda o contraindica la utilización a partir de la opinión de expertos reconocidos, de la experiencia clínica, de estudios descriptivos o de los informes elaborados por comités de expertos

(empleando siempre dosis altas de amoxicilina). Si la gravedad del caso hace aconsejable el ingreso hospitalario, debe considerarse la opción de tratamiento parenteral con levofloxacin, cefotaxima, ceftriaxona o amoxicilina-ácido clavulánico. La administración de un betalactámico por vía parenteral permite obtener concentraciones séricas entre 5 y 10 veces superiores a las alcanzables por vía oral. En cambio, en el caso del levofloxacin, su elevada biodisponibilidad determina que la concentración sérica obtenida por ambas vías, oral y parenteral, sea superponible. Estos hechos deben tenerse en cuenta cuando se programan pautas de tratamiento secuencial.

Los pacientes incluidos en el subgrupo IIb (con criterios de riesgo de infección por *P. aeruginosa*) pueden recibir tratamiento por vía oral con dosis altas de ciprofloxacino o levofloxacin. Los parámetros farmacodinámicos (área bajo la curva por encima de la CMI) de levofloxacin frente a *P. aeruginosa* son superponibles a los de ciprofloxacino⁴¹⁻⁴³. Asimismo, en modelos de septicemia por *P. aeruginosa* en el animal de experimentación⁴⁴ y de neumonía con formación de biopelículas⁴⁵, la eficacia de levofloxacin fue, al menos, similar a la de ciprofloxacino. Sin embargo, es necesario practicar antes un cultivo de una muestra de esputo y adecuar el tratamiento en función del resultado del antibiograma y la evolución clínica. Datos recientes procedentes de nuestro entorno indican que hasta

un 30% de los aislamientos de *P. aeruginosa* son resistentes a ciprofloxacino⁴⁶, por lo que en casos graves es conveniente iniciar el tratamiento por vía parenteral con un antibiótico betalactámico activo frente a *P. aeruginosa* (cefepima, piperacilina-tazobactam, imipenem o meropenem) solo o preferiblemente asociado con un aminoglucósido (tobramicina o amikacina) durante los 3 a 5 primeros días. Levofloxacin o ciprofloxacino pueden sustituir al aminoglucósido en caso de que existan contraindicaciones para su empleo. En la tabla 6 se detallan las dosis de los diferentes antimicrobianos recomendados.

El tratamiento antibiótico de las exacerbaciones de la EPOC debe mantenerse un tiempo medio de 7 a 10 días. Sin embargo, con el empleo de levofloxacin y moxifloxacin en pautas de 5 días de duración se han comunicado resultados favorables, cuanto menos semejantes a los obtenidos con pautas de 10 días de tratamiento con antibióticos betalactámicos. La azitromicina puede utilizarse en regímenes de 3 a 5 días de tratamiento y telitromicina durante 5 días.

VACUNAS EN LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

H. influenzae es la bacteria que más frecuentemente se ve involucrada en las exacerbaciones de la EPOC, dispo-

Tabla 6. Dosis de los antimicrobianos recomendados

Antimicrobiano	Dosis (mg)/intervalo de administración	
	Vía oral	Vía parenteral
Amoxicilina-ácido clavulánico	875-125 mg/8 horas	2 g-200 mg/8 horas
Azitromicina	500 mg/24 horas	-
Cefepima	-	1-2 g/12 horas
Cefotaxima	-	1-2 g/8 horas
Ceftriaxona	-	1-2 g/24 horas
Cefuroxima-axetilo	500 mg/12 horas	-
Ciprofloxacino	500-750 mg/12 horas	400 mg/8-12 horas
Claritromicina	500 mg/12 horas	500 mg/12 horas
Levofloxacin	500 mg/24 horas	500 mg/24 horas
Moxifloxacin	400 mg/24 horas	-
Telitromicina	800 mg/24 horas	-

niendo de mecanismos de evasión a la respuesta inmunitaria del huésped^{11,47-51}. El hecho de que los aislamientos de *H. influenzae* hallados no sean tipificables, es decir, carezcan de cápsula⁵², limita la utilidad de la vacuna disponible, y a pesar de publicaciones al respecto que propugnan su eficacia⁵³⁻⁵⁶, su empleo de forma generalizada resulta cuestionable. Una reciente revisión sobre las evidencias para la prevención de la bronquitis, utilizando datos de 6 estudios con un total de 440 participantes, indica que la vacuna, administrada en otoño a pacientes con exacerbaciones recurrentes de bronquitis, reduce el número y la gravedad de estas exacerbaciones durante los meses de invierno⁵⁷. La llegada de las vacunas conjugadas ha significado un importante avance en la prevención de ciertas infecciones para las que se disponía sólo de vacunas con polisacáridos, que tenían una eficacia limitada. No obstante, la disponibilidad de una vacuna no capsulada sería muy deseable para las infecciones no invasoras producidas por *H. influenzae*, y concretamente para la prevención de las exacerbaciones de la EPOC. Dada la diversidad de antígenos, que dificulta la obtención de una vacuna eficaz, las investigaciones se orientan a la búsqueda de antígenos alternativos, como la proteína P6^{58,59}, o de otras proteínas de alto peso molecular.

S. pneumoniae es, en la mayoría de los estudios, la segunda bacteria en orden de frecuencia en estos procesos. Las recomendaciones emitidas por el CDC⁶⁰ indican una importante evidencia epidemiológica y el beneficio clínico para el uso de la vacuna en pacientes mayores de 65 años, en los que podría estar indicada la revacunación. En ese mismo sentido se orienta tanto la Organización Mundial de la Salud para pacientes con un mayor riesgo de infección⁶¹ como algunas otras publicaciones⁶². Desde hace pocos meses disponemos también de una vacuna conjugada, que contiene antígenos capsulares conjugados a una proteína, lo que le confiere una eficacia muy superior a la de la vacuna polisacárida.

Con relación a la asociación con infecciones víricas, las publicaciones disponibles indican la participación de éstas en un 30% de los episodios de exacerbación de EPOC⁶³⁻⁶⁶, siendo el virus de la gripe el más frecuentemente implicado. A pesar de que no existe un gran número de publicaciones, hay evidencias de que la vacuna inactivada, administrada por vía intramuscular, al cabo de dos o tres semanas tras la vacunación, reduce las exacerbaciones durante un año⁶⁷, por lo que se recomienda. Igualmente, en un estudio caso-control⁶⁸ se ha demostrado que la vacuna reduce en un 63% el número de admisiones en el hospital en los pacientes con bronquitis crónica.

Bibliografía

- Snider GL, Kleinerman J, Thurlbeck WM, Bengali ZH. The definition of emphysema: Report of the National Heart and Blood Institute, division of lung diseases, workshop. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132:182-5.
- Frías J, Gomis M, Prieto J, Mensa J, Bouza R, García-Rodríguez JA, et al. Tratamiento antibiótico empírico inicial de la neumonía adquirida en la comunidad. *Rev Esp Quimioter* 1998;11:255-61.
- Bosanquet N. Europe and tobacco. *BMJ* 1992;304:370-2.

- Pena VS, Miravittles M, Gabriel R, Jiménez-Ruiz CA, Villasante C, Masa JF, et al. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD. Results of the IBERPOC Multicentre Epidemiological Study. *Chest* 2000;118:981-9.
- Ballester F, Pérez-Hoyos S, Rivera ML, Merelles T, Tenias JM, Soriano JB, et al. Patrones de frecuentación y factores asociados al ingreso en el hospital de las urgencias hospitalarias por asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol* 1999;35:20-6.
- Grupo para el Estudio de la Infección en Urgencias. Estudio epidemiológico de las infecciones en el Área de Urgencias. *Emergencias* 2000;12:80-9.
- Martínez Ortiz de Zárate M. Aspectos epidemiológicos de las infecciones en las Áreas de Urgencias. *Emergencias* 2001;13(Supl. 2): S44-50.
- Vaqué J. Grupo de Trabajo EPINE. Evolución de la prevalencia de las infecciones nosocomiales en los hospitales españoles. Proyecto EPINE 1990-1997. Madrid: Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene; 1998.
- MacFarlane JT, Colville A, Guion A, MacFarlane RM, Rose DH. Prospective study of aetiology and outcome of adult lower respiratory tract infections in the community. *Lancet* 1993;341:511-4.
- Woodhead M, Gialdroni Grassi G, Huchon GJ, Léophonte P, Manresa F, Schaberg T. Use of investigations in lower respiratory tract infection in the community: A European survey. *Eur Respir J* 1996;9:1596-600.
- Huchon G, Gialdroni-Grassi G, Léophonte P, Manresa F, Schaberg T, Woodhead M. Initial antibiotic therapy for lower respiratory tract infection in the community: A European survey. *Eur Respir J* 1996;9:1590-5.
- Romero Vivas J, Rubio Alonso M, Corral O, Pacheco S, Agudo E, Picazo JJ. Estudio de las infecciones respiratorias extrahospitalarias. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1997;15:289-98.
- 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.
- 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.
- Monzó 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.
- Soler N, Torres A, Ewig S, González J, Celis R, El-Ebiary M, et al. Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) requiring mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1498-505.
- Xu X, Wang L. Association of indoor and outdoor particulate pollution level with chronic respiratory illness. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1516-22.
- Tashkin DP, Detels R, Simmons M. The UCLA population studies of chronic obstructive pulmonary disease. XI. Impact of air pollution and smoking on annual change in forced expiratory volume in one second. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:1067-83.
- American Thoracic Society. Lung function testing: Selection of reference values and interpretative strategies. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:1202-18.
- Barberá JA, Peces Barba G, Agustí AGN, Izquierdo JL, Monso E, Montemayor T, et al. Guía clínica para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol* 2001;37(6):297-316.
- Postma DS. When can an exacerbation of COPD be treated at home? *Lancet* 1998;351:1827-8.
- Chaouat A, Weitzenblum E, Kessler R, Charpentier C, Enhart M, Schott M, et al. A randomized trial of nocturnal oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 1999;14:1002-8.
- Connors AFJ, Dawson NY, Thomas C. Outcomes following acute exacerbations of severe chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:959-96.
- Moya Mir MS, Laguna del Estal P, Salgado Marqués R, Calabrese Sánchez S. Infección respiratoria en observación de urgencias. *Emergencias* 1997;9:98-102.

25. Murata GH, Gorby MS, Chick TW, Halperin AK. Use of emergency medical services by patients with decompensated obstructive lung disease. *Ann Emerg Med* 1989;18:501-6.
26. Emerman CL, Effron D, Lukens TW. Spirometric criteria for hospital admission of patients with acute exacerbation of COPD. *Chest* 1991;99:595-9.
27. Kessler R, Faller M, Fougaut G, Mennecier B, Weitzenblum E. Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:158-64.
28. Mahler DA, Rosiello RA, Harver A, Lentine T, McGovern JF, Daubenspeck JA. Comparison of clinical dyspnea ratings and psychophysical measurements of respiratory sensation in obstructive airways disease. *Am Rev Respir Dis* 1987;165:1229-33.
29. Fagon JY, Chastre J, Trouillet JL, Domart Y, Dombret MC, Bornet M, et al. Characterization of distal bronchial microflora during acute exacerbations of chronic bronchitis: Use of the protected specimen brush technique in 54 mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:1004-1008.
30. Cabello H, Torres A, Celis R, El-Ebiary M, Puig de la Bellacera J, Xaubet DM, et al. Bacterial colonization of distal airways in healthy subjects and chronic lung disease: A bronchoscopic study. *Eur Respir J* 1997;10:1137-44.
31. Ewig S, Soler N, Torres A. Evaluation of antimicrobial treatment in patients with severe exacerbations of chronic pulmonary disease. *Clin Pulm Med* 1999;6:1-8.
32. Heffelfinger JD, Dowell SF, Jorgensen JH, Klugman KP, Mabry LR, Musher DM, et al. Management of community acquired pneumonia in the era of pneumococcal resistance: A report from drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. Therapeutic Working Group. *Arch Int Med* 2000;160:1399-408.
33. Rosón B, Carratalá J, Verdaguier R, Dorca J, Manresa F, Gudiol F. Prospective study of the usefulness of Gram stain in the initial approach to community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *Clin Infect Dis* 2000;31:869-74.
34. Chodosh S. Bronchitis and asthma. En: Gosbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR, editores. *Infectious Disease*. Philadelphia: WB Saunders; 1992. p. 476-85.
35. Lindsay G, Scorer HJ, Carnegie CM. Safety and efficacy of temafloxacin versus ciprofloxacin in lower respiratory tract infections: A randomized, double-blind trial. *J Antimicrob Chemother* 1992;13:89-100.
36. Ball P, Harris JM, Lowson D, Tillotson G, Wilson R. Acute infective exacerbations of chronic bronchitis. *QJM* 1995;88:61-8.
37. Anzueto A, Niederman MS, Tillotson G. Etiology, susceptibility and treatment of acute bacterial exacerbations for complicated chronic bronchitis in the primary care setting: Ciprofloxacin 750 mg b.i.d. versus clarithromycin 500 mg b.i.d. *Clin Ther* 1998;20:885-90.
38. DeAbate AC, Henry D, Beusch G, Jubran A, Chodosh S, Harper L, et al. Sparfloxacin vs ofloxacin in the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis: A multicenter double-blind randomized comparative study. *Chest* 1998;114:120-30.
39. Panckuch G, Visalli MA, Jacobs M, Appelbaum P. Susceptibilities of penicillin- and erythromycin-susceptible and -resistant pneumococci to HMR 3647 (RU 66647), a new ketolide, compared with susceptibilities to 17 other agents. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:624-30.
40. Baquero F, García-Rodríguez JA, García de Lomas J, Aguilar L. The Spanish Surveillance group: Antimicrobial resistance of 1113 *Streptococcus pneumoniae* isolates from patients with respiratory tract infections in Spain: Results of a 1 year (1996-1997) multicenter surveillance study. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:357-9.
41. McGowan A, Wootton M, Holt A. The antibacterial efficacy of levofloxacin and ciprofloxacin against *Pseudomonas aeruginosa* assessed by combining antibiotic exposure and bacterial susceptibility. *J Antimicrob Chemother* 1999;43:345-9.
42. Madaras-Kelly K, Ostergaard B, Houde LB, Rotschafer J. Twenty four-hour area under the concentration-time curve/MIC ratio as a generic predictor of fluoroquinolone antimicrobial effect by using three strains of *Pseudomonas aeruginosa* and an in vitro pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:627-32.
43. Bonfiglio G. Is levofloxacin as active as ciprofloxacin against *Pseudomonas aeruginosa*? *Chemotherapy* 2000;47:239-42.
44. Yagel S, Barret J, Amaratunga D, Frosco M. *In vivo* oral efficacy of levofloxacin for treatment of systemic *Pseudomonas aeruginosa* infections in a murine model of septicemia. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:2894-7.
45. Ishida H, Ishida Y, Kurosaka Y, Otani T, Sato K, Kobayashi H. *In vitro* and *in vivo* activities of levofloxacin against biofilm-producing *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:1651-5.
46. Bouza E, García-Garrote F, Cercenado E, Marín M, Díaz MS. *Pseudomonas aeruginosa*: A survey of resistance in 136 hospitals in Spain. The Spanish *Pseudomonas aeruginosa* Study Group. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:981-2.
47. May JR. The bacteriology of chronic bronchitis. *Lancet* 1953;351:534-7.
48. Pollock HM, Hawkins EL, Bonner JR, Sparkman T, Bass JBJ. Diagnosis of bacterial pulmonary infections with quantitative protected catheter cultures obtained during bronchoscopy. *J Clin Microbiol* 1983;17:255-9.
49. Fagon JY, Chastre J, Trouillet JL, Dornort Y, Dombret MC, Bornet M, Gibert C. 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.
50. Zalacain R, Achotegui V, Pascal L, Camino J, Barron J, Sobradillo V. El cepillado protegido bacteriológico en pacientes con EPOC severa. *Arch Bronconeumol* 1997;33:16-9.
51. Murphy TF. *Haemophilus influenzae* in chronic bronchitis. *Semin Respir Infect* 2000;15:41-51.
52. Murphy TF, Sethi S. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:1067-83.
53. Lehmann D, Coakley KJ, Coakley CA, Spooner V, Montgomery JM, Michael A, et al. Reduction in the incidence of acute bronchitis by an oral *Haemophilus influenzae* vaccine in patients with chronic bronchitis in the highlands of Papua New Guinea. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:324-30.
54. Tandon MK, Gebbski VA. Controlled trial of a killed *Haemophilus influenzae* vaccine for prevention of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Aust N Z J Med* 1991;21:427-32.
55. Clancy R, Cripps A, Murree-Allen K, Yeung S, Engel M. Oral immunization with killed *Haemophilus influenzae* for protection against acute bronchitis in chronic obstructive lung disease. *Lancet* 1985;ii:1395-7.
56. Clancy RL, Cripps AW, Gebbski V. Protection against recurrent acute bronchitis after oral immunization with killed *Haemophilus influenzae*. *Med J Aust* 1990;152:413-6.
57. Foxwell AR, Cripps AW. *Haemophilus influenzae* oral vaccination against acute bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD001958.
58. Nelson MB, Murphy TF, van Keulen H, Rekosh D, Apicella MA. Studies on P6, an important outer-membrane protein antigen of *Haemophilus influenzae*. *Rev Infect Dis* 1988;10(Suppl 2):S331-6.
59. Kyd JM, Dunkley ML, Cripps AW. Enhanced respiratory clearance of nontypeable *Haemophilus influenzae* following mucosal immunization with P6 in a rat model. *Infect Immun* 1995;63:2931-40.
60. Prevention of pneumococcal disease: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1997;46:1-24.
61. Pneumococcal vaccines. WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec* 1999;74:177-83.
62. Bacle A, Diot P, Lemarie E. Vaccin anti-pneumococcique. Justifications et résultats. *Rev Pneumol Clin* 1997;53:128-37.
63. Gump DW, Phillips CA, Forsyth BR, McIntosh K, Lamborn KR, Stouch WH. Role of infection in chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 1976;113:465-74.
64. Buscho RO, Saxtan D, Shultz PS, Finch E, Mufson MA. Infections with viruses and *Mycoplasma pneumoniae* during exacerbations of chronic bronchitis. *J Infect Dis* 1978;137:377-83.
65. Smith CB, Golden CA, Kanner RE, Renzetti ADJ. Association of vital and *Mycoplasma pneumoniae* infections with acute respiratory illness in patients with chronic obstructive pulmonary diseases. *Am Rev Respir Dis* 1980;121:225-32.
66. 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.

67. Poole EJ, Chacko E, Wood-Baker RWB, Cates CJ. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease (Cochrane review), vol. 1. Cochrane Library, Oxford, Update Software 2001.
68. Ahmed AH, Nicholson KG, Nguyen-van Tam JS, Pearson JC. Effectiveness of influenza vaccine in reducing hospital admissions during the 1989-90 epidemic. *Epidemiol Infect* 1997;118:27-33.
69. Gross P, Barret T, Dellinger E, Krause PJ, Mortone WJ, McGowan JE, et al. Purpose of quality standards for infectious diseases. *Clin Infect Dis* 1994;18:421.