

Recomendaciones ALAT sobre la exacerbación infecciosa de la EPOC

Grupo de Trabajo de la Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT)*

Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una de las enfermedades respiratorias más frecuentes. Tiene un curso crónico, lentamente progresivo, y puede conducir a la incapacidad e incluso a la muerte. Sobre este curso crónico aparecen episodios agudos de exacerbación, con un aumento de los síntomas habituales, a los que puede añadirse la expectoración purulenta y la fiebre. La mayor parte de estas exacerbaciones es de origen infeccioso, y hasta un 75 a un 80% de ellas, de etiología bacteriana¹.

La elevada prevalencia de la EPOC condiciona que sean diversos los profesionales médicos implicados en el cuidado de estos pacientes. Por este motivo es importante la elaboración e implantación de guías de tratamiento y abordaje de estos pacientes, tanto en su fase estable como durante las exacerbaciones²⁻⁶.

La presente normativa sobre la exacerbación infecciosa de la EPOC ha surgido como iniciativa de la Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT) para aportar unas guías prácticas de tratamiento del paciente aplicables al ámbito latinoamericano. Este consenso se centra exclusivamente en el tratamiento antibacteriano, sin entrar a discutir otros aspectos, tanto farmacológicos como no farmacológicos.

En el desarrollo de estas normativas se ha utilizado un enfoque basado en la evidencia, tras el análisis de los estudios relevantes publicados hasta la fecha de redacción del documento. Para clasificar la evidencia que sostiene las recomendaciones se han utilizado tres nive-

les: evidencia de nivel I, a partir de estudios controlados y aleatorizados; evidencia de nivel II, a partir de estudios bien realizados y controlados, pero sin aleatorización (se incluyen estudios de cohortes, series de casos y estudios de casos y controles); evidencia de nivel III, a partir de estudios de casos y opiniones de expertos. Cuando las recomendaciones de tratamiento procedan de datos sobre susceptibilidad, sin observaciones clínicas, se catalogarán como evidencia de nivel III.

Esperamos que la lectura de estas normativas sirva a toda la comunidad médica en América Latina para mejorar el manejo de estos pacientes en los diferentes niveles asistenciales.

Definición de EPOC

La EPOC es una enfermedad caracterizada por el desarrollo progresivo de limitación al flujo aéreo, que en algunos casos es parcialmente reversible. Además, puede acompañarse de una reactividad bronquial aumentada. La limitación al flujo aéreo es usualmente progresiva y se asocia a una respuesta inflamatoria anormal de los pulmones a partículas o gases tóxicos.

Si bien hasta hace poco tiempo se incluían en la EPOC dos entidades bien definidas, el enfisema y la bronquitis crónica², esta última no participa de forma evidente en la limitación del flujo espiratorio. La bronquitis crónica se define por criterios clínicos y se caracteriza por la presencia de tos y expectoración durante más de tres meses al año en dos o más años consecutivos, siempre que se hayan descartado otras causas. El enfisema pulmonar se define por criterios anatomopatológicos y se caracteriza por el agrandamiento anormal y permanente de los espacios aéreos distales al bronquiol terminal, acompañado por destrucción de las paredes alveolares, sin fibrosis evidente². Los mecanismos que causan la limitación al flujo aéreo son una mezcla variable de enfermedad de la pequeña vía aérea (bronquiolitis obstructiva) y de destrucción del parénquima pulmonar (enfisema).

El curso de la enfermedad puede verse alterado por episodios de incremento agudo de los síntomas, que es lo que se conoce como exacerbaciones. No existen pruebas complementarias de amplia utilización para el diagnóstico de las exacerbaciones. Por este motivo su diagnóstico se basa en la presencia de una serie de síntomas, que son la presencia o incremento de la disnea,

Las recomendaciones han sido posibles gracias a una ayuda no restringida de Bayer.

*Integrantes del Grupo de Trabajo ALAT

Coordinadores: A. Anzueto (EE.UU.) y J.R. Jardim (Brasil).
Miembros del grupo: H. López, C. Luna y J. Antonio Mazzei (Argentina); J.C. Abreu de Oliveira y J. Pereira (Brasil); P. González y C. Lisboa (Chile); D. Maldonado y C. Torres (Colombia); S. Martínez Selmo (República Dominicana); M. Miravittles, F. Rodríguez de Castro y A. Torres (España); J. Ramírez (EE.UU.); J.M. Luna (Guatemala); M. Díaz, R. Pérez Padilla, A. Ramírez y R. Sansores (México).

Correspondencia: Dr. M. Miravittles.
Servicio de Neumología. Hospital General Vall d'Hebron
P.º Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona.
Correo electrónico: marcm@separ.es

Recibido: 4-12-2000; aceptado para su publicación: 12-12-2000.

(Arch Bronconeumol 2001; 37: 349-357)

el aumento en la producción de esputo, la purulencia de éste y otros síntomas menos frecuentes, como la fiebre o febrícula. La combinación de varios de estos síntomas puede utilizarse para estimar la gravedad de las exacerbaciones y su posible origen infeccioso, de acuerdo con los criterios descritos por Anthonisen et al⁷.

Epidemiología de la EPOC

La prevalencia de la EPOC en los individuos mayores de 50 años en la población general se estima que puede ser del 3 al 6% en países desarrollados como Estados Unidos, lo que implica que al menos 15 millones de personas sufren la enfermedad en ese país⁸. En España un 9% de la población de entre 40 y 70 años cursa EPOC, aunque sólo un 22% de ellos ha sido diagnosticado y recibe algún tipo de atención médica⁹. Es importante remarcar que pueden existir diferencias importantes en la prevalencia entre diferentes áreas geográficas, incluso en un mismo país⁹. Un estudio poblacional realizado en Brasil demostró una prevalencia de bronquitis crónica del 12,7% en las personas mayores de 40 años, aunque no se pudo obtener cifras sobre la prevalencia de la EPOC al no practicarse espirometría a los participantes¹⁰.

Es difícil obtener cifras fiables sobre la prevalencia de la EPOC en Latinoamérica, ya que la definición y la clasificación de esta enfermedad son controvertidas, lo cual confunde las estadísticas. Además, la carencia de infraestructuras para la captación de datos en varios países provoca una falta de información que dificulta el conocimiento de la realidad de la EPOC. Los datos de mortalidad son las estadísticas más disponibles en los

países del área. Algunos países tienen cifras oficiales que permiten una aproximación al problema de la EPOC en esta región. En México la bronquitis crónica y el enfisema fueron la decimotercera causa de mortalidad, con una tasa de 9,6/100.000 habitantes en 1997, que ascendió en los mayores de 65 años al octavo lugar, con 157/100.000^{11,12}. En Colombia la tasa de mortalidad por EPOC fue de 15,9/100.000 habitantes en 1994¹³. En Chile la mortalidad por EPOC ha aumentado en las últimas décadas y fue de 19,4/100.000 en 1990¹⁴ (tabla I).

En un trabajo de Christopher et al¹⁵ se estimó una incidencia de EPOC en Latinoamérica de 40/100.000 habitantes y una prevalencia de 319/100.000 en 1990. Estas cifras fueron muy superiores al aumentar la edad, de manera que en las personas de más de 60 años la prevalencia estimada fue de 2.889/100.000 habitantes en los varones y de 1.664/100.000 en las mujeres.

Estas cifras dan idea de la magnitud del problema, que sitúa la EPOC justo por detrás de las enfermedades cardiovasculares y las neoplásicas como causa de morbilidad. Es importante remarcar que, a medida que aumenta la expectativa de vida de la población, asciende también la prevalencia de la EPOC, ya que es una enfermedad que aparece en edades avanzadas tras la exposición prolongada a los agentes causales, fundamentalmente el humo del tabaco.

Factores de riesgo de la EPOC

La EPOC aparece a causa de la presencia y la actuación de diversos factores de riesgo. A pesar de que se han identificado varios de estos factores, el consumo de cigarrillos es con diferencia el principal.

El consumo de tabaco en América latina ha aumentado de forma importante desde los años sesenta y setenta. Por ejemplo, datos provenientes de México señalan que la prevalencia del tabaquismo para el año de 1993 fue del 25%, en tanto que para 1998 se comunicó el 27%¹⁶. Esto implica un incremento de medio punto porcentual por año. Los datos disponibles indican que la prevalencia media del tabaquismo en América latina es del 37% en los varones y del 20% en las mujeres. Sin embargo, existe una gran variabilidad, de manera que en países como Uruguay, México, Chile y Perú pueden encontrarse cifras entre el 50 y el 66% en segmentos de población urbana, masculina y con niveles socioeconómicos altos, en tanto que la prevalencia media en estos países es del 35,8, 27, 32,1% y 17%, respectivamente¹⁷ (tabla II).

Un aspecto de vital importancia es la precocidad en el inicio del consumo, ya que la mayoría de los fumadores se inicia en el hábito entre los 13 y los 15 años de edad. En Guatemala fuma el 25% de los adolescentes de 15 años de edad¹⁷, y en Uruguay, el 30%. También es importante remarcar el aumento de la prevalencia en las mujeres jóvenes, lo que hace pensar en que en pocos años las cifras de tabaquismo entre varones y mujeres tendrán tendencia a igualarse¹⁸.

Aunque con menor relevancia, es importante señalar otros factores de riesgo para la aparición de EPOC. La contaminación atmosférica es un factor que se ha relacionado con un aumento de la mortalidad, especialmen-

TABLA I
Tasas de mortalidad por EPOC cada 100.000 habitantes en algunos países latinoamericanos¹⁴

País	Tasa
Argentina	2,3-3,6
México	9,6
Colombia	15,9
Chile	19,4

TABLA II
Prevalencia del consumo de tabaco en algunos países de Latinoamérica¹⁶⁻¹⁸

País	Año	Varones (%)	Mujeres (%)
Argentina	92	39,9	25,4
Bolivia	92	50,0	21,4
Brasil	98	40	25
Chile	90	37,9	25,1
Colombia	92	35,1	19,1
Costa Rica	88	35,1	20,0
Cuba	90	49,3	24,5
El Salvador	88	38,0	12,0
Guatemala	89	37,8	17,7
Honduras	88	36,0	11,0
México	98	51,2	18,4
Paraguay	90	24,1	5,5
Perú	89	41,0	13,0
República Dominicana	90	66,3	13,6
Uruguay	90	40,9	26,6

TABLA III
Causas de insuficiencia respiratoria en el paciente con EPOC

<i>Causas de tipo respiratorio</i>
Infecciones respiratorias
Inhalación de irritantes
Neumotórax
Embolismo pulmonar
Depresión respiratoria (fármacos, alcohol)
Disminución de la potencia muscular
Cáncer pulmonar
<i>Causas de tipo no respiratorio</i>
Insuficiencia cardíaca
Cardiopatía isquémica
Infecciones no respiratorias
Colapso vertebral (osteoporosis)
Traumatismos (costales, vertebrales)
Reflujo gastroesofágico
Desnutrición y miopatía
Ansiedad y pánico

te en las personas con enfermedades pulmonares crónicas. La evidencia disponible demuestra que la EPOC puede agravarse por la exposición a la contaminación ambiental, en particular la producida por partículas, y desencadenar síntomas de exacerbación, con aumento de los ingresos hospitalarios y de la mortalidad¹⁹. Hay menos evidencias de que los contaminantes ambientales puedan causar, por sí mismos, EPOC²⁰.

La contaminación en el domicilio por el consumo de leña y otras formas de biomasa se ha implicado en la génesis de la EPOC. En algunos países de América latina las cocinas de leña pueden encontrarse en áreas rurales y emiten importantes cantidades de humo intradomiciliario. Hay estudios epidemiológicos que demuestran la asociación entre la prevalencia de la bronquitis crónica y la exposición doméstica al humo de leña. En México, Pérez Padilla et al²¹ demostraron que el hecho de cocinar con leña se asociaba a un riesgo relativo 9,7 veces mayor de padecer una bronquitis crónica con obstrucción crónica al flujo aéreo. Además, el riesgo de enfermedad respiratoria crónica aumentaba de forma lineal con las horas al año que se cocinaba con leña. La exposición al humo de leña al cocinar tiene un gran potencial como agente causal de enfermedad pulmonar crónica, especialmente en las mujeres de áreas rurales, ya que son las que se exponen directamente a esta contaminación. El humo de leña tiene muchos tóxicos y carcinógenos similares a los del cigarrillo, y se considera que el 50% de la población mundial recurre a ella como fuente de energía. Dennis et al²² aportaron datos similares para Colombia. También en Guatemala, Luna et al²³ estudiaron a un grupo de mujeres no fumadoras con obstrucción crónica al flujo aéreo y bronquitis crónica, y observaron que el 97% de ellas tenía una historia de más de 15 años de exposición al humo de leña, con más de 200 h al año de exposición. Tras estos estudios y otros realizados en el área Latinoamericana, se ha podido establecer de forma inequívoca la importancia de la inhalación doméstica de humo de leña en la aparición de la EPOC, en particular entre las mujeres no fumadoras²¹⁻²³ (evidencia de nivel II).

Otros factores de riesgo de la EPOC de incidencia variable en diferentes grupos poblacionales son la exposición profesional a humos y polvo, aunque su importancia es pequeña si no se asocia al consumo de tabaco²⁴. También hay que considerar las infecciones respiratorias graves en la infancia, que condicionan una mayor susceptibilidad frente a otros agentes que puedan añadirse en el futuro, como puede ser el humo del tabaco, la exposición al humo de leña o exposiciones profesionales²⁵. En un estudio realizado en Brasil, el nivel económico bajo, la deficiente escolarización y las infecciones respiratorias en la infancia fueron, junto con el hábito tabáquico, los factores asociados de forma independiente y significativa con el diagnóstico de bronquitis crónica¹⁰.

Por último, hay que tener en cuenta que factores propios del individuo, como la hiperreactividad bronquial inespecífica²⁶ o las mutaciones en genes que codifican proteínas con efecto de protección pulmonar, como la alfa-1-antitripsina, pueden condicionar la susceptibilidad para padecer una EPOC^{27,28}.

Etiología de las exacerbaciones infecciosas en la EPOC

La EPOC es una enfermedad lentamente progresiva, pero su curso puede agravarse de forma brusca por diversos motivos. El más frecuente es lo que se conoce como exacerbación, en la mayoría de los casos de origen infeccioso. No obstante, otros procesos pueden producir clínica aguda de insuficiencia respiratoria en el paciente con EPOC, por lo que es importante distinguirlos, pues muchos de ellos son tributarios de un tratamiento específico. Las posibles causas de una insuficiencia respiratoria aguda en el paciente con EPOC se exponen en la tabla III.

Las exacerbaciones de la EPOC se presentan con una frecuencia aproximada de dos a tres episodios por año en los pacientes con una obstrucción significativa²⁹. La causa más frecuente es la infección, sobre todo la de origen bacteriano¹ (evidencia de nivel II).

Estudios practicados utilizando técnicas invasivas altamente sensibles y específicas han demostrado que durante las exacerbaciones aumenta la proporción de pacientes portadores de gérmenes en concentraciones significativas en las vías aéreas inferiores y, a la vez, aumenta la carga bacteriana en dicha localización³⁰ (evidencia de nivel II). Esta evidencia es una prueba más de la importancia de la infección bacteriana en las exacerbaciones de la EPOC. Los gérmenes más frecuentemente implicados en las exacerbaciones de la EPOC son *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* y *Streptococcus pneumoniae*^{1,30}. Con menor frecuencia pueden estar implicados otros microorganismos, como los virus y los gérmenes gramnegativos. Otras bacterias, como *Haemophilus parainfluenzae*, *Chlamydia pneumoniae* y *Mycoplasma pneumoniae*, se están identificando cada vez con mayor frecuencia en los pacientes con EPOC agudizada, lo que indica que pueden tener también un papel en las agudizaciones. Estudios recientes han demostrado que las distintas bacterias implicadas se distribuyen de forma diferente según los estadios de la enfer-

TABLA IV

Programa SENTRY (1998): vigilancia de bacterias respiratorias habituales en Latinoamérica. Trabajo realizado en 10 centros en Argentina, Brasil, Chile, Colombia, Venezuela y México³⁴

	<i>S. pneumoniae</i> Porcentaje de sensibilidad (n = 234)	<i>H. influenzae</i> Porcentaje de sensibilidad (n = 242)	<i>M. catarrhalis</i> Porcentaje de sensibilidad (n = 96)
Penicilina	71,4	–	–
Amoxicilina	85,5	87,2	6,2
Amoxicilina + ácido clavulánico	85,5	99,6	100
Cefuroxima	81,2	98,8	99
Cefotaxima	88,9	100	100
Cotrimoxazol	58,1	60,3	96,9
Azitromicina	87,2	100	100
Claritromicina	86,2	91,7	100
Cloranfenicol	94,0	98,3	100
Tetraciclina	74,4	98,3	96,9
Levofloxacino	100	100	100

medad de base. Así, los pacientes con una función pulmonar más conservada suelen tener agudizaciones debidas a *H. influenzae* o *M. catarrhalis*, mientras que, cuando el deterioro de la función pulmonar es más importante, junto a *H. influenzae* pueden encontrarse otros gérmenes, como gramnegativos, incluida *Pseudomonas aeruginosa*^{31,32} (evidencia de nivel II). Es importante tener en cuenta estos hallazgos para orientar el tratamiento antibiótico empírico en las exacerbaciones.

Los tratamientos antibióticos empíricos destinados a los pacientes con una exacerbación de la EPOC deben tener una cobertura adecuada frente a estos patógenos. El tratamiento clásico de las exacerbaciones se realizaba con antibióticos considerados de primera línea, como amoxicilina, tetraciclinas y cotrimoxazol. Sin embargo, en la última década el problema de la aparición de resistencias frente a los antibióticos tradicionales ha adquirido una especial relevancia. De forma continuada se han incrementado los índices de resistencia de los gérmenes más frecuentes frente a los antibióticos utilizados de forma tradicional. Esto ha obligado al uso de nuevos antibióticos con actividad frente a patógenos resistentes a los antibióticos tradicionales (evidencia de nivel III).

La resistencia a los antibióticos por parte de *H. influenzae* se debe en la mayor parte de los casos, a la producción de betalactamasas. La aparición de cepas productoras de betalactamasas ha aumentado en Estados Unidos, desde el 10% en el año 1984 hasta el 42% en el año 1997³³.

M. catarrhalis es un germen que con gran frecuencia es productor de betalactamasas, de manera que entre un 85 y un 100% de las cepas aisladas en Europa y Estados Unidos son productoras de esta enzima. En los países de Latinoamérica, el programa Sentry, realizado en 10 centros de diferentes países, ha observado un porcentaje global del 93% de cepas de *Moraxella* productoras de betalactamasas³⁴.

Un problema de más reciente aparición ha sido la existencia de cepas de *S. pneumoniae* resistentes a la penicilina, no mediada por betalactamasas. La resistencia a penicilina de neumococo es un problema mundial que ha aumentado en los últimos años, de manera que en Estados Unidos se ha pasado de un 3% de cepas re-

sistentes en 1988 a un 32% en 1998³⁵. Existen datos que indican que en diferentes países de Latinoamérica las tasas de resistencia a penicilina oscilan alrededor del 25%, aunque en la mayor parte de los casos se trata de resistencias de tipo intermedio, con una CMI90 entre 0,12 y 1 mg/ml³⁴.

Esta resistencia a la penicilina también comporta en ocasiones resistencias cruzadas a macrólidos, de manera que la actividad de macrólidos como la claritromicina o la azitromicina frente al neumococo se ve frecuentemente disminuida en las cepas resistentes a la penicilina³⁵. Este efecto de resistencias cruzadas no se observa con otros antibióticos como las quinolonas³⁶. Es importante mencionar que la resistencia a la penicilina es un problema en constante aumento en los últimos años que pone en entredicho la utilización de algunos antibióticos clásicamente prescritos para las exacerbaciones de la EPOC, como betalactámicos, cefalosporinas orales y macrólidos (evidencia de nivel III).

Las frecuencias observadas de resistencia a los antibióticos por parte de los gérmenes respiratorios más habituales en los países del área latinoamericana se presentan en la tabla IV.

Diagnóstico de las exacerbaciones

El diagnóstico de las exacerbaciones debe ser clínico. Los pacientes se presentan con una combinación de diversos síntomas, entre los que se encuentran la aparición o incremento de la disnea, el aumento en la producción de esputo, la aparición de expectoración purulenta y otros síntomas menores como fiebre o febrícula. La coloración verdosa que confiere al esputo el típico aspecto purulento es un buen indicador de infección bacteriana³⁷ (evidencia de nivel II).

Excepcionalmente se requerirán otras pruebas diagnósticas en los pacientes con exacerbaciones de su EPOC. El estudio microbiológico del esputo con tinción de Gram y cultivo está indicado en los pacientes graves o que han sufrido fracasos terapéuticos previos, en aquellos casos en los que esta técnica esté disponible. Debe tenerse en cuenta que el esputo es una muestra sujeta a contaminación bacteriana, por lo que los resulta-

dos obtenidos están condicionados a la posibilidad de conseguir una muestra de buena calidad y representativa de las vías aéreas inferiores; es decir, no debe presentar contaminación por flora orofaríngea, sin reacción inflamatoria. Esto se refleja en la microscopia, con el hallazgo de pocas células escamosas (pavimentosas) y abundantes neutrófilos. Menos de 10 células pavimentosas y más de 25 neutrófilos por campo de 10 aumentos son los límites aceptados³⁸. La validez del examen del esputo disminuye notablemente en los pacientes que han recibido tratamiento antibiótico previo.

La práctica de una radiografía de tórax no es necesaria de forma habitual en las exacerbaciones y sólo se precisa si existe la sospecha clínica de un neumotórax o de una neumonía, ante la presencia de fiebre alta o postración, o en aquellos pacientes que tienen una mala evolución a pesar de un tratamiento correcto. En estos casos lo ideal es realizar una radiografía de tórax en dos proyecciones, aunque puede ser útil la práctica de una sola proyección posteroanterior.

Tratamiento de las exacerbaciones infecciosas de la EPOC

La presente normativa se centra en el tratamiento de la exacerbación infecciosa de la EPOC. No obstante, cabe recordar que el tratamiento de las exacerbaciones debe incluir también otras medidas terapéuticas, entre las que destacan la administración concomitante de corticoides orales en tandas de 7 a 15 días^{39,40}, el incremento en las dosis de broncodilatadores y la administración de oxígeno en caso de hipoxemia. Por trabajos previos se sabe que, para que una agudización se considere de probable origen bacteriano, debe manifestarse con dos o más de los síntomas descritos por Anthonisen et al⁷: aumento de la disnea, de la producción del esputo y/o de su purulencia (evidencia de nivel III). Probablemente la coloración verdosa o el aspecto purulento del esputo sea el signo más indicativo de la presencia de una infección bronquial bacteriana³⁷ (evidencia de nivel II). En este sentido, es importante mencionar que los pacientes con una bronquitis aguda, es decir, aquellas personas sin obstrucción crónica al flujo aéreo y sin enfermedad bronquial crónica de base que presenten de forma aguda síntomas bronquiales, como tos acompañada o no de expectoración, no deben recibir antibióticos, especialmente si tienen expectoración de tipo mucoso^{6,37}. La mayoría de estas bronquitis agudas es de origen viral en las personas jóvenes sin factores de riesgo y se autolimitan sin tratamiento (evidencia de nivel II). Sin embargo, estudios clásicos sobre el tratamiento antibiótico en las exacerbaciones han demostrado que los pacientes con una obstrucción bronquial (EPOC) que presentan dos o más de los síntomas referidos siguen un mejor curso de su exacerbación al ser tratados con antibióticos, cuando se comparan con los tratados con placebo^{7,41} (evidencia de nivel I). Además, en un estudio reciente se observó que los pacientes tratados con antibióticos sufrían una menor tasa de recaídas⁴². Por último, un metaanálisis realizado sobre estudios que comparaban antibióticos frente a placebo en esta indica-

TABLA V
Indicaciones para la hospitalización de pacientes con una exacerbación de la EPOC²

Respuesta inadecuada al tratamiento ambulatorio Incapacidad para ambular, comer o dormir debida a la disnea Apoyo domiciliario inadecuado Comorbilidad grave (insuficiencia cardíaca congestiva, diabetes mellitus descompensada, isquemia cardíaca, etc.) Estado mental alterado: confusión o letargia Hipoxemia o hipercapnia graves Fatiga de músculos respiratorios (movimiento paradójico del abdomen) Necesidad de ventilación asistida: invasiva o no invasiva
--

ción demostró un efecto beneficioso significativo de los antibióticos en la tasa y en el tiempo de recuperación⁴³.

La elevada prevalencia de la EPOC y el hecho de que los pacientes con esta enfermedad sufran entre dos y tres exacerbaciones anuales hacen que las exacerbaciones tengan una elevada repercusión social y económica. También debe tenerse en cuenta que estudios observacionales han demostrado una elevada tasa de fracasos en el tratamiento ambulatorio de las exacerbaciones, tasa que oscila entre el 13 y el 25%^{42,44-50}. A fin de evitar estos fracasos debe seleccionarse el mejor tratamiento disponible para la infección bronquial en el paciente con EPOC. En este sentido, además de la actividad bactericida expresada por la concentración mínima capaz de eliminar el 90% de las cepas (CIM90), es importante destacar la relación existente entre la concentración máxima que alcanza el antibiótico en el lugar de la infección ($C_{m\acute{a}x}$) y la CIM90. Cuanto mayor sea la relación $C_{m\acute{a}x}/CIM90$, mayor será la actividad intrínseca del antibiótico. Más importante aún es el área bajo la curva inhibitoria (AUC), que incluye además en su concepto el tiempo de semivida del fármaco. Los antibióticos con una AUC mayor consiguen una más extensa y rápida acción bactericida, así como una menor propensión al desarrollo de resistencias por las bacterias diana⁵¹.

El fracaso en el tratamiento de la agudización comporta un coste económico elevado, que va ligado sobre todo a un exceso de ingresos hospitalarios y de visitas ambulatorias al médico, así como a nuevas tandas de tratamiento antibiótico^{50,52}. En el momento de valorar el coste derivado de la atención a los pacientes con exacerbaciones debe tenerse en cuenta, junto al coste de los fármacos utilizados, el coste derivado de los fracasos del tratamiento.

Es importante identificar de forma temprana a aquellos pacientes que van a precisar tratamiento hospitalario. Estos pacientes deben ser remitidos al centro más próximo para su atención especializada. Una lista de indicaciones para la hospitalización de los pacientes con una EPOC agudizada se presenta en la tabla V^{2,53}.

Existen diferentes factores del paciente que pueden condicionar un mayor riesgo de fracaso en el tratamiento de la exacerbación^{44,46,49,53-59} (evidencia de nivel II y III). Una lista de estos factores se incluye en la tabla VI.

El objetivo fundamental del tratamiento es conseguir la mejoría o remisión total de los síntomas. Sin embargo, diversos estudios han comprobado que la remisión

TABLA VI
Factores de riesgo de mala evolución de una agudización en la EPOC^{44,46,49,53-59}

Edad > de 65 años
Disnea grave
Comorbilidad significativa
Más de 4 exacerbaciones el año previo
Ingreso hospitalario por exacerbación el año previo
Uso de esteroides sistémicos en los últimos 3 meses
Uso de oxigenoterapia domiciliaria
Uso de ventilación mecánica no invasiva
Uso de antibióticos en los 15 días previos
Expectoración purulenta

de los síntomas no siempre se acompaña de la eficaz erradicación de los patógenos causantes de la exacerbación^{60,61}. Esta persistencia de gérmenes en las vías aéreas inferiores, fundamentalmente debida a *H. influenzae*, puede acompañarse de un estímulo inflamatorio^{62,65} y se ha visto asociada a una peor función pulmonar⁶². También en algunos estudios se ha observado que disminuye el tiempo libre de síntomas hasta la siguiente agudización^{61,66}. Los marcadores de inflamación en las secreciones bronquiales de los pacientes con EPOC colonizados por *H. influenzae* están significativamente aumentados respecto a los que presentan los pacientes con similar grado de obstrucción respiratoria pero sin colonización⁶⁵ (evidencia de nivel II). Por este motivo, y aun a falta de estudios definitivos que correlacionen la persistencia de los gérmenes con la progresión de la lesión pulmonar en la EPOC, parece lógico aspirar a la mayor erradicación posible de estos gérmenes, además de al alivio de los síntomas de los pacientes⁶⁷.

Para establecer las guías de tratamiento dividiremos a los pacientes en tres estadios de su enfermedad de base, según la clasificación que aparece en la tabla VII. Esta clasificación se basa en los valores espirométricos, fundamentalmente el FEV₁, ya que en un reciente estudio multicéntrico prospectivo se observó que los pacientes con un FEV₁ inferior al 50% del predicho tenían una probabilidad significativamente aumentada de presentar agudizaciones por *H. influenzae*, y que la infección por

P. aeruginosa no se presentaba en pacientes con un FEV₁ superior a 1.700 ml³².

Debido a que en diferentes ámbitos asistenciales la práctica de una espirometría no es fácil^{68,69}, existen otros signos del paciente que pueden orientar hacia su gravedad y permiten una aproximación a su clasificación. Esta serie de signos y síntomas se encuentran enumerados en la tabla VIII.

En la EPOC moderada o grave, cuando se presenta una exacerbación, el tratamiento con nuevas quinolonas con actividad frente a neumococo se justifica por la elevada probabilidad de encontrar cepas de neumococo resistente a penicilina (evidencia de nivel III). Estas nuevas fluoroquinolonas con actividad frente a neumococo son el levofloxacin, el moxifloxacin y el gatifloxacin. A pesar de que son activas frente a este germen, las CMI90 presentan la mayor actividad intrínseca de moxifloxacin frente a *S. pneumoniae*, comparadas con las de otras nuevas fluoroquinolonas^{36,70}.

En el caso de la EPOC grave, con un FEV₁ menor del 35%, debe tenerse en cuenta la posibilidad de que *P. aeruginosa* sea la causa de la exacerbación^{31,32,71}. El ciprofloxacino oral es el tratamiento de elección en los pacientes con factores de riesgo para *Pseudomonas*, como los que presentan supuración bronquial crónica o un cultivo de esputo anterior positivo para este germen (evidencia de nivel III).

Las pautas de tratamiento recomendadas para los principales antibióticos utilizados en las agudizaciones de la EPOC se presentan en la tabla IX.

Prevención de la EPOC y sus exacerbaciones

Es evidente que las medidas más eficaces para la prevención de la EPOC consisten en evitar los factores de riesgo. En algunos casos será precisa una actuación enérgica sobre hábitos como el tabaquismo. En otras ocasiones resultará difícil conseguir esta acción preventiva, como ocurre con la contaminación ambiental e incluso con la contaminación doméstica por humo de leña.

Otros factores, como los de naturaleza genética, no pueden modificarse. Existen además otras acciones pre-

TABLA VII
Clasificación de la EPOC con los patógenos causantes de las exacerbaciones y tratamiento antibiótico ambulatorio recomendado

	FEV ₁	Patógenos más frecuentes	Tratamiento recomendado
EPOC leve	> 50%	<i>H. influenzae</i> <i>M. catarrhalis</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>C. pneumoniae</i>	Cefalosporinas de segunda generación Nuevos macrólidos
EPOC moderada	35-50%	<i>H. influenzae</i> <i>M. catarrhalis</i> SPRP Gram-entéricos	Betalactámicos + inhibidor de betalactamasas Quinolonas activas frente a neumococo
EPOC grave	< 35%	<i>H. influenzae</i> SPRP Gram-entéricos <i>P. aeruginosa</i>	Quinolonas activas frente a neumococo Ciprofloxacino si se sospecha <i>Pseudomonas</i> Betalactámicos + inhibidor de betalactamasas (si alergia a quinolonas)*

*En ocasiones puede ser necesario el tratamiento intravenoso en los pacientes con sospecha o confirmación de infección por *Pseudomonas*. En este caso, se puede administrar piperacilina-tazobactam o imipenem o cefepime. SPRP: *S. pneumoniae* resistente a penicilina.

TABLA VIII
Características clínicas de gravedad en la EPOC

Características	Leve	Moderada	Grave
Edad (años)	< 65	> 65	> 65
Disnea basal	Leve	Moderada	Grave
Tabaquismo activo	No	Sí	Sí
Comorbilidad	No	Sí	Sí
O ₂ domiciliario	No	No	Sí
Agudizaciones en el año previo	< 4	> 4	> 4
Hospitalizaciones en el año previo	0	1	> 1
Uso de antibióticos en los últimos 15 días	No	Sí	Sí

Comorbilidad se define como la presencia de cardiopatía isquémica, cor pulmonale, insuficiencia renal o hepática o diabetes mellitus dependiente de la insulina.

TABLA IX
Antibióticos utilizados habitualmente para el tratamiento de las infecciones respiratorias en la EPOC

Antibiótico	Dosis	Días de tratamiento
Cefuroxima axetil	500 mg/12 h	10
Clarithromicina	500 mg/12 h	10
	Presentación OD: una vez al día	
Azitromicina	500 mg el primer día, luego 250 mg/día	5
Moxifloxacino	400 mg/día	5
Levofloxacino	500 mg/día	7
Gatifloxacino	400 mg/día	7
Ciprofloxacino	750 mg/12 h	10-15

ventivas de la morbilidad asociada con la EPOC, como son las vacunaciones.

Dentro de las vacunaciones debe mencionarse la vacuna antigripal⁷², que ha de administrarse anualmente a los pacientes con EPOC siguiendo las recomendaciones y las cepas que notifica la Organización Mundial de la Salud (OMS) (evidencia de nivel I). Esto es especialmente importante en los países con cambios climáticos estacionales y epidemias gripales. También debe recomendarse la administración de la vacuna antineumocócica polivalente de 23 serotipos (evidencia de nivel I). Esta vacuna se administrará a los pacientes con EPOC en una dosis única. Se recomienda la revacunación en las personas mayores de 65 años si han transcurrido al menos 8 años desde la primera vacunación⁷³.

Otras actuaciones supuestamente preventivas, como la administración de vacunas orales con gérmenes lisados o la vacuna anti-*H. influenzae* tipo B, no han demostrado su eficacia en los pacientes con EPOC. La administración de otros fármacos, como vitaminas, tampoco tiene papel alguno en la prevención en las exacerbaciones o sobre el curso natural de la enfermedad.

Puntos de controversia

Los conocimientos sobre las exacerbaciones infecciosas de la EPOC están en continua evolución. Esto obliga a una permanente revisión de las normativas para

adaptar las nuevas evidencias científicas a la práctica asistencial. Algunos aspectos tienen aún un carácter especulativo, y nuevas investigaciones van a modificar nuestros conocimientos. En este sentido, vale la pena mencionar la influencia de la colonización bacteriana crónica de las vías aéreas sobre la evolución de la EPOC. De forma similar, muchos estudios apuntan hacia un efecto destructivo sobre el pulmón de las exacerbaciones repetidas. Sin embargo, no existen todavía estudios longitudinales que hayan demostrado la relación entre las exacerbaciones recurrentes y la pérdida de función pulmonar en la EPOC.

No se dispone de métodos rápidos y baratos para diagnosticar la etiología bacteriana de las exacerbaciones, por lo que el tratamiento debe ser empírico casi siempre.

Respecto al tratamiento, la posible etiología bacteriana de las agudizaciones leves está en entredicho. También la hipótesis que apunta a una etiología vírica en los pacientes leves agudizados que secundariamente se complican con una sobreinfección bacteriana es una posibilidad interesante, que exigiría el tratamiento antibiótico en esta situación, pero que aún no se ha demostrado.

Probablemente la curación clínica sea un término excesivamente ambiguo y subjetivo para valorar el resultado del tratamiento antibiótico y no permita comparar la eficacia de diferentes fármacos. Se deben ensayar nuevos parámetros de eficacia del tratamiento, como la calidad de vida o el tiempo libre de síntomas, o bien utilizar como marcadores algunos parámetros bioquímicos de inflamación bronquial. Estos y otros aspectos son motivo de intensa investigación actual, y seguro que en un futuro cercano van a responder a algunas de las preguntas que nos formulamos al enfrentarnos al paciente con una EPOC agudizada.

Resumen

La EPOC es una enfermedad muy frecuente, que afecta a entre el 6 y el 12% de la población mayor de 40 años. Su asociación con el tabaco es evidente, aunque existen también otros factores de riesgo en América latina, como el humo de leña. Las exacerbaciones son el problema más frecuente de consulta al médico de estos pacientes, y su tratamiento debe ser lo más enérgico posible para evitar la alta tasa de fracaso terapéutico, que oscila entre el 14 y el 26%. El tratamiento antibiótico debe estar orientado por la prevalencia de los gérmenes causantes, sus patrones de sensibilidad a los antibióticos y la disponibilidad en cada área geográfica. La identificación de pacientes con bronquitis aguda y sin signos de infección bacteriana, que van a curar su episodio sin secuelas y sin necesidad de tratamiento antibiótico, es una meta importante, pues ahorrará la utilización innecesaria de antimicrobianos. Los pacientes con una EPOC moderada a grave o con factores de riesgo de fracaso deben recibir un antibiótico de forma empírica. En este caso debe ser un fármaco que cubra los patógenos más frecuentes y que no se vea afectado por los patrones de resistencia de las cepas bacterianas predominantes en cada zona.

El objetivo del tratamiento de las exacerbaciones de la EPOC debe ser la curación clínica del mayor número de pacientes y la mejor erradicación bacteriológica posible.

BIBLIOGRAFÍA

- Ball P. Epidemiology and treatment of chronic bronchitis and its exacerbations. *Chest* 1995; 108: 43S-52S.
- Celli BR, Snider GL, Heffner J, Tiej B, Ziment I, Make B et al. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: S77-S120.
- Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, Paoletti P, Gibson J, Howard P et al. ERS consensus statement. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). A consensus statement of the European Respiratory Society (ERS). *Eur Respir J* 1995; 8: 1398-1420.
- British Thoracic Society. BTS guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1997; 52 (Supl 5): 4-28.
- Montemayor Rubio T, Alfajeme Mediavilla Y, Escudero Bueno C, Morera Prat J, Sánchez Agudo L. Normativa sobre diagnóstico y tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol* 1996; 32: 285-301.
- Balter MS, Hyland RH, Low DE, Renzi PM, Braude AC, Cole PJ et al. Recommendations on the management of chronic bronchitis. A practical guide for Canadian physicians. *Can Med Ass J* 1994; 151 (Supl): 7-23.
- Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CPW, Hershfield ES, Harding GKM, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; 106: 196-204.
- Mannino DM, Brown C, Giovino GA. Obstructive lung disease deaths in the United States from 1979 through 1993. An analysis using multiple-cause mortality data. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 814-818.
- Sobradillo V, Miravittles M, Gabriel R, Jiménez-Ruiz CA, Villasanté C, Masa JF et al. Geographical variations in prevalence and underdiagnosis of COPD. Results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest* 2000; 118: 981-989.
- Menezes AMB, Victoria CG, Rigatto M. Prevalence and risk factors for chronic bronchitis in Pelotas, RS, Brazil: a population-based study. *Thorax* 1994; 49: 1217-1221.
- Sansores R, Pérez-Padilla JR. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Un problema mundial, un enfoque en México. *Piensa Ed. México DF* 1997.
- Estadísticas Vitales. Mortalidad, Estados Unidos Mexicanos, México DF, 1997. INEGI, SSA/DGELI, 1998.
- Maldonado D, Bolívar F, Caballero A, Casas A, Roa J, Salgado C. Sociedad Colombiana de Neumología y Cirugía de Tórax. Recomendaciones para el diagnóstico y manejo del paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). *Rev Colomb Neumol* 1997; 9 (Supl): 1-39.
- Report n.º 12681-CH. Chile. The adult health policy change. Human resources operation division. Country department. Latin America and the Caribbean Region. Document of the World Bank. 10 de noviembre de 1994.
- Christopher J, Murray L, López A. Global Health Statistics. Harvard School of Public Health, editor. Harvard University Press, World Health Organization, 1997.
- Secretaría de Salud, Dirección General de Epidemiología, Instituto Mexicano de Psiquiatría. Encuesta Nacional de las Adicciones, tabaco. México DF: SSA, 1993.
- Arango L, Luna JM. Tabaquismo en Guatemala. *Boletín OPS*, 1990.
- Department of Health and Human Services. Centers for Diseases Control. Smoking and health in the Americas. USA. DHHS publication n.º CDC 92-8420.
- Ostro B, Sánchez JM, Aranda C, Eskaland G. Air pollution and mortality: results from a study in Santiago, Chile. *J Exp Environ Epidemiol* 1996; 6: 97-114.
- Tashkin DP, Detals R, Simmonds M, Liu H, Coulson AH, Sayre J et al. The UCLA population studies of chronic obstructive respiratory diseases. Impact of air pollution and smoking on annual change in forced expiratory volume in one second. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1209-1217.
- Pérez-Padilla R, Regalado J, Vadel S, Pare P, Chapela R, Samons R et al. Exposure to biomass smoke and chronic airway diseases in Mexican women. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 701-706.
- Dennis RJ, Maldonado D, Norman S, Baena E, Martínez G. Woodsmoke exposure and risk for chronic obstructive airway disease among women. *Chest* 1996; 109: 115-119.
- Luna J, Arango L. Bronquitis crónica secundaria a la exposición al humo de leña. *Archivos Unidad Pulmonar. Hospital Roosevelt. Rev Med Intern Guatemala* 1996; 3: 16-20.
- Hendrick DJ. Occupation and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Thorax* 1996; 51: 947-955.
- Shaheen SO, Barker DJP, Shiell AW, Crocker FJ, Wield GA, Holgate ST. The relationship between pneumonia in early childhood and impaired lung function in late adult life. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 616-619.
- Hodgins P, Henneberger PK, Wang M-L, Petsonk EL. Bronchial responsiveness and five-year FEV₁ decline: a study in miners and nonminers. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1390-1396.
- Sandford AJ, Weir TD, Paré PD. Genetic risk factors for chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1997; 10: 1380-1391.
- Miravittles M, Vidal R, De Gracia J. Enfisema por déficit de alfa-1-antitripsina. Situación actual y nuevas perspectivas para el tratamiento. *Arch Bronconeumol* 1992; 28: 296-302.
- Miravittles M, Mayordomo C, Artés M, Sánchez-Agudo L, Nicolau F, Segú JL, on behalf of the EOLO Group. Treatment of chronic obstructive pulmonary disease and its exacerbations in general practice. *Respir Med* 1999; 93: 173-179.
- Monsó E, Ruiz J, Rosell A, Monterola 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: 1316-1320.
- 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: 1542-1548.
- Miravittles M, Espinosa C, Fernández-Laso E, Martos JA, Maldonado JA, Gallego M, and Study Group of Bacterial Infection in COPD. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. *Chest* 1999; 116: 40-46.
- Richter SS, Brueggemann AB, Huynh HK, Rhomberg PR, Wingert EM, Flamm R et al. A 1997-1998 national surveillance study: *Moraxella catarrhalis* and *Haemophilus influenzae* antimicrobial resistance in 34 US institutions. *Intern J Antimicrob Agents* 1999; 13: 99-107.
- Guzmán-Blanco M, Casellas JM, Sader HS. Bacterial resistance to antimicrobial agents in Latin America. The giant is awakening. *Infect Dis Clin North Am* 2000; 14: 67-81.
- Felmingham D, Gruneberg RN. The Alexander Project 1996-1997: latest susceptibility data from this international study of bacterial pathogens from community-acquired lower respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother* 2000; 45: 191-203.
- Wise R, Honeybourne D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of fluoroquinolones in the respiratory tract. *Eur Respir J* 1999; 14: 221-229.
- 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: 1638-1645.
- Murray PR, Washington JA. Microscopic and bacteriologic analysis of expectorated sputum. *Mayo Clin Proc* 1975; 50: 339-344.
- Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, Collins D, Gros NJ, Light RW et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 1941-1947.
- 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: 456-460.
- Allegra L, Grassi C, Grossi E, Pozzi E, Blasi F, Frigerio D et al. Ruolo degli antibiotici nel trattamento delle riacutizzazioni della bronchite cronica: risultati di uno studio italiano multicentrico. *Ital J Chest Dis* 1991; 45: 138-148.

42. 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: 1345-1352.
43. Saint S, Bent S, Vittinghoff E, Grady D. Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a meta-analysis. *JAMA* 1995; 273: 957-960.
44. Miravittles M, Murio C, Guerrero T, on behalf of the DAFNE Study Group. Factors associated with relapse after treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Eur Respir J* 2001; 17: 928-933.
45. 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: 511-514.
46. Ball P, Harris JM, Lawson D, Tillotson G, Wilson R. Acute infective exacerbations of chronic bronchitis. *Q J Med* 1995; 88: 61-68.
47. Huchon GJ, 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: 1590-1595.
48. Davey P, Rutherford D, Graham B, Lynch B, Malek M. Repeat consultations after antibiotic prescribing for respiratory infection: a study in one general practice. *Br J Gen Pract* 1994; 44: 509-513.
49. 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: 662-671.
50. Miravittles M, Segú JL, Guerrero T, Gisbert R, Murio C (Grupo DAFNE). Estudio farmacoeconómico del tratamiento antibiótico de las agudizaciones de la bronquitis crónica en atención primaria. *Aten Primaria* 2000; 25: 153-159.
51. Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1-12.
52. Miravittles M, Murio C, Guerrero T, Segú JL. Costs derived from management of acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD. *Eur Respir J* 1999; 14 (Supl 30): 115.
53. Murata GH, Gorby MS, Kapsner CO, Chick TW, Halperin AK. A multivariate model for predicting hospital admissions for patients with decompensated chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 1992; 152: 82-86.
54. Antonelli Incalzi R, Fuso L, De Rosa M, Forastiere F, Rapiti E, Nardecchia B et al. Co-morbidity contributes to predict mortality of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1997; 10: 2794-2800.
55. Prescott E, Lange P, Vestbo J. Chronic mucus hypersecretion in COPD and death from pulmonary infection. *Eur Respir J* 1995; 8: 1333-1338.
56. Landbo C, Prescott E, Lange P, Vestbo J, Almidal TP. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1856-1861.
57. Kessler R, Faller M, Fourgaut 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: 158-164.
58. Miravittles M, Guerrero T, Mayordomo C, Sánchez-Agudo L, Nicolau F, Segú JL, on Behalf of the EOLO Study 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.
59. Connors AF Jr, Dawson NV, Thomas C, Harrel FE Jr, Desbiens N, Fulkerson WJ et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 959-967.
60. 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: 501-513.
61. Chodosh S, Schreurs A, Siami G, Barkman HW, Anzueto A, Shan M et al. The efficacy of oral ciprofloxacin vs. clarithromycin for the treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 730-738.
62. Soler N, Ewig S, Torres A, Filella X, González J, Xaubet A. Airway inflammation and bronchial microbial patterns in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1999; 14: 1015-1022.
63. Crooks SW, Bayley DL, Hill SL, Stockley RA. Bronchial inflammation in acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis: the role of leukotriene B₂. *Eur Respir J* 2000; 15: 274-280.
64. Bhowmik A, Seemungal TAR, Sapsford RJ, Wedzicha JA. Relation of sputum inflammatory markers to symptoms and lung function changes in COPD exacerbations. *Thorax* 2000; 55: 114-120.
65. Bresser P, Out TA, Van Alphen L, Jansen HM, Lutter R. Airway inflammation in nonobstructive and obstructive chronic bronchitis with chronic *Haemophilus influenzae* airway infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 947-952.
66. Anzueto A, Rizzo JA, Grosman RF. The infection-free interval: its use in evaluating antimicrobial treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 1344-1345.
67. Stockley RA. Role of bacteria in the pathogenesis and progression of acute and chronic lung infection. *Thorax* 1998; 53: 58-62.
68. Miravittles M, Murio C, Guerrero T, Segú JL. Tratamiento de la bronquitis crónica y la EPOC en atención primaria. *Arch Bronconeumol* 1999; 35: 173-178.
69. Kesten S, Chapman KR. Physician perceptions and management of COPD. *Chest* 1993; 104: 254-258.
70. Miravittles M. Moxifloxacin: an antibiotic designed for use in the community. *Eur Respir Rev* 2000; 10: 161-169.
71. 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: 1498-1505.
72. 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.
73. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of pneumococcal disease. Recommendations of the Advisory Committee of Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1997; 46: 1-24.