

Infección y enfermedad pulmonar obstructiva crónica

R. Zalacain

Servicio de Neumología. Hospital de Cruces. Vizcaya.

Introducción

El problema de la infección en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) ha sido, es y será un tema largamente debatido y, al menos en la actualidad, sin una aclaración completa¹.

Los pacientes con EPOC constituyen un importante problema epidemiológico y social. Esta entidad afecta al 6-9% de la población adulta². Pero el gran problema de los pacientes con EPOC lo constituyen las exacerbaciones o reagudizaciones, que se caracterizan por producir una modificación de los síntomas de base, con un aumento de la disnea como síntoma principal.

Aunque es conocido que los pacientes con EPOC pueden albergar gérmenes en sus vías aéreas inferiores cuando están en fase de estabilización, es en estas situaciones de agudización en las que a la infección se le ha dado un papel preponderante, quizá hasta excesivo, ya que parece que sólo el 50% de las exacerbaciones son de origen infeccioso³⁻⁵ y, de éstas, la tercera parte tendría un origen viral⁶.

Debido a la enorme trascendencia que tiene esta entidad, las diferentes sociedades neumológicas han publicado recientemente normativas sobre su diagnóstico y tratamiento⁷⁻¹¹. Todas ellas tocan el tema de la infección en estos pacientes, con unas recomendaciones generales sobre el empleo de antibióticos y sobre cuándo sospecharla, pero dichas recomendaciones no son claras y precisas, ya que todavía desgraciadamente no se puede saber con certeza el papel de la infección en estos pacientes.

Colonización de las vías respiratorias inferiores

Los sujetos normales tienen estériles sus vías aéreas^{12,13}, lo que es debido a que las bacterias que se inhalan y llegan a las vías bajas son removidas del tracto respiratorio inferior por el aclaramiento mucociliar preferentemente, así como por los mecanismos de defensa inmunológicos humoral y celular, y también por una variedad de proteínas del huésped^{14,15}.

Desarrollo de la colonización en la EPOC

En los sujetos con EPOC es conocido que, estando en fase de estabilización, hasta el 50% de los mismos puede albergar microorganismos en sus vías bajas. Este suceso es lo que se entiende por colonización^{16,17}. Esto es debido a 3 factores: a) alteración estructural de la mucosa traqueobronquial, que provoca fundamentalmente una disfunción del sistema mucociliar; b) aumento de la adhesividad de los gérmenes, que habitualmente están en las vías altas, al epitelio respiratorio, y c) alteraciones en el sistema de defensa inmunológico¹⁸.

El primer paso para que se produzca el anidamiento de los gérmenes es la alteración de la mucosa traqueobronquial y esto se produce, fundamentalmente, por el humo del tabaco, aunque también se ha preconizado que podría ser originado por una infección viral. Por cualquiera de estos dos agentes se origina una disfunción del sistema mucociliar, con hipersecreción de moco y enlentecimiento del aclaramiento mucociliar, lo que favorece el anidamiento de las bacterias^{19,20}.

También se origina un aumento de la adhesividad bacteriana a las células epiteliales del tracto respiratorio. Este aumento se da preferentemente para las bacterias que anidan en el tracto respiratorio superior, como *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* y *Moraxella catarrhalis*²¹. Recientemente, en un estudio²² comparativo entre los pacientes bronquíticos crónicos y sanos, se ha observado cómo *H. influenzae* demostraba un mayor grado de adherencia en los pacientes con broncopatía crónica.

Una vez establecidas las bacterias en el tracto respiratorio, su multiplicación y extensión estimulan al huésped a desarrollar una reacción inflamatoria²³. Si esta reacción para eliminar las bacterias falla, la colonización bacteriana continúa y el proceso inflamatorio tiende a cronificarse. Gran cantidad de neutrófilos se desplazan a estas zonas, lo que puede aumentar la producción de moco. Además, estos neutrófilos pueden liberar proteasas, como la elastasa, lo que originaría más lesión a la superficie epitelial.

Por tanto, cuando la colonización bacteriana persiste en las vías aéreas inferiores, la lesión al tejido respiratorio puede producirse de una forma directa por los productos liberados por las bacterias y, probablemente y de forma más importante, por un mecanismo indirecto, como sería la inflamación crónica^{15,20}. Esta lesión causa,

Correspondencia: Dr. R. Zalacain.
Servicio de Neumología. Hospital de Cruces.
Plaza de Cruces, s/n. 48903 Cruces-Baracaldo. Vizcaya.
Recibido: 3-2-98; aceptado para su publicación: 17-3-98.

(Arch Bronconeumol 1998; 34: 453-462)

a su vez, una alteración en los mecanismos de defensa locales de la mucosa bronquial, lo que lleva a un nuevo anidamiento de bacterias y a más fenómenos inflamatorios, y se crea un auténtico "círculo vicioso", que haría que las bacterias estuviesen de forma prácticamente permanente en el tracto respiratorio inferior de estos pacientes^{19,24,25}.

Inflamación y colonización

Un factor importante en la colonización bronquial de los pacientes con EPOC es la reacción inflamatoria que se origina. Este proceso inflamatorio apenas ha sido estudiado con marcadores inflamatorios, como lo ha sido en el asma. Riise et al²⁶ han publicado recientemente un trabajo en el que estudian a 42 pacientes con broncopatía crónica en fase estable (19 de éstos con EPOC) y a 13 pacientes sanos. A todos les practicaron una toma de muestra bacteriológica mediante cepillado con catéter telescópico (CT) y, posteriormente, un lavado bronquial para medir una serie de marcadores inflamatorios, como mieloperoxidasa (MPO), triptasa, ácido hialurónico (AH) y proteína catiónica de eosinófilos (PCE). Estos marcadores reflejarían, de una forma más indirecta, activación de neutrófilos, células cebadas, fibroblastos y eosinófilos, respectivamente. También midieron las interleucinas 6 y 8 (IL-6 e IL-8), como indicadores de una mayor activación de células epiteliales, neutrófilos y linfocitos. En su estudio encontraron un incremento en la actividad de los neutrófilos, los fibroblastos y los eosinófilos en los pacientes con bronquitis crónica en relación con los sanos, confirmada por las concentraciones elevadas de MPO, IL-8, AH y PCE. No encontraron diferencias, en cambio, entre los que presentaban obstrucción crónica al flujo aéreo con los que no la tenían. También quisieron conocer si con la colonización bacteriana se producía un fenómeno inflamatorio más intenso que el habitual en los pacientes con broncopatía crónica, lo que se transformaría en unas concentraciones más elevadas aún de los marcadores, principalmente de los neutrófilos, como serían la MPO y la IL-8. Los resultados que se obtuvieron demostraron que con *S. pneumoniae* las concentraciones fueron las más altas de todas, pero estas cifras no se dieron con *H. influenzae* y otros microorganismos. Por todo ello, este estudio demuestra que en el proceso inflamatorio de las vías aéreas de los pacientes con broncopatía crónica hay una atracción y activación de los neutrófilos, expresada por los valores de los marcadores inflamatorios. Sin embargo, no se pudo concretar cómo influyen las bacterias, ya que en los casos en los que no se aíslan también están elevados dichos marcadores.

Influencia en la evolución de la EPOC

Es conocido que la función pulmonar disminuye con la edad y que también hay un agente que aumenta considerablemente esa disminución de la capacidad funcional, que es el tabaco¹⁰.

El hecho de tener microorganismos de forma permanente en las vías respiratorias no causa un mayor

descenso de la función pulmonar¹⁶. De los cuatro estudios²⁷⁻³⁰ prospectivos más grandes que se han realizado controlando a pacientes con broncopatía crónica durante un largo tiempo, valorando a los mismos tanto en fases de estabilización como de exacerbación y encontrando microorganismos en ambas situaciones, se halló que sólo en uno³⁰ (el que incluyó menos pacientes y por menos tiempo), los más frecuentes episodios de infección se asociaron con un descenso más rápido del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁). En los otros tres, con más casos y más años de seguimiento, no se produjo este fenómeno.

Un suceso que suele ir unido a la colonización bacteriana es la hipersecreción crónica de moco, factor que ya fue comentado por Fletcher y Petro²⁹ en su estudio de 792 pacientes broncópatas seguidos durante 8 años. Esta hipersecreción no influía en que la obstrucción crónica progresara más rápidamente. Además, posteriormente³¹ se indicó que el riesgo de muerte estaba fuertemente correlacionado con el grado inicial de obstrucción al flujo aéreo, pero no con la hipersecreción mucosa. Recientemente, se ha publicado un estudio de Prescott et al³² en el que, como en estudios previos, se encontró que la alteración ventilatoria reflejada por el descenso del FEV₁ era la variable más importante asociada al riesgo de muerte. También se observó que la hipersecreción crónica de moco puede asociarse, en los pacientes con EPOC, a un riesgo aumentado de fallecer por infección bronquial, aunque las tasas de riesgo relativo eran mucho más pequeñas que con la alteración funcional.

Lo que parece evidente es que estos pacientes pueden estar permanentemente colonizados y permanecer en fase de estabilización, prácticamente asintomáticos^{33,34}. Además, esta colonización no significa que el paciente vaya a tener más exacerbaciones, ni que tampoco vaya a tener peor evolución¹⁶.

Microorganismos en la colonización

Para conocer la flora bacteriana que anida en los pacientes con EPOC, se han efectuado múltiples estudios con los pacientes en fase de estabilización. Los trabajos se han realizado preferentemente con el esputo, pero evidentemente esta técnica tiene un valor muy limitado, por lo que únicamente se han considerado las series en las que se ha practicado alguna técnica invasiva. Dentro de éstas, tenemos la punción transtraqueal (PTT)^{35,36}, con la que se hallaron gérmenes entre el 50 y el 85%. *S. pneumoniae* y *H. influenzae* fueron los microorganismos más frecuentes, aunque con esta técnica hay que comentar el problema de su poca especificidad al no hacer cultivos cuantitativos. Por todo ello, los estudios a los que habría que dar más valor son los que emplean el CT³⁷⁻⁴², que es una técnica más fiable y cuyos resultados se indican en la tabla I. Los resultados demuestran que se hallaron gérmenes en concentraciones significativas entre el 25 y el 57%, dándose el mayor número de casos positivos en la serie en la que únicamente se incluyeron pacientes con EPOC grave⁴⁰.

TABLA I
El catéter telescópado (CT) en los pacientes con EPOC
en fase de estabilización

Autor	N.º de casos	Positivos (%) (≥ 10 ³ UFC/ml)	Microorganismos más frecuentes
Vereen et al ³⁷	18	6 (33)	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Staphylococcus aureus</i>
Riise et al ³⁸	18	6 (33)	<i>Streptococcus alpha</i> <i>haemolyticus</i> <i>Haemophilus influenzae</i>
Monsó et al ³⁹	40	10 (25)	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>
Zalacain et al ^{40*}	14	8 (57)	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Streptococcus viridans</i>
Cabello et al ⁴¹	18	10 (55)	<i>Streptococcus viridans</i> <i>Neisseria</i> spp.
Zalacain et al ⁴²	88	36 (41)	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Streptococcus viridans</i>

*Pacientes con volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) < 50%.
EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Con estos datos, se aprecia que hay un número importante de pacientes con EPOC sin ningún dato clínico de exacerbación, que albergan gérmenes en concentraciones significativas. Estas concentraciones (≥ 10³ UFC/ml) son reconocidas como indicativas de infección⁴³, pero es evidente que esto no se corresponde con una respuesta clínica, y se confirma que es posible estar infectado (desde un punto de vista bacteriológico), sin estar clínicamente sintomático⁴⁴.

En cuanto a los gérmenes hallados, los resultados son algo dispares, aunque parece claro que *H. influenzae* es el microorganismo hallado con más frecuencia, tal como se refleja en las dos series con mayor número de casos^{39,42}. Cabe destacar el elevado número de gérmenes considerados no patógenos que se han hallado y cuyo significado no puede aclararse, aunque es conocido que microorganismos como *Streptococcus viridans* pueden causar exacerbaciones^{45,46} e incluso neumonías en los pacientes con EPOC^{47,48}.

Factores de influencia en la colonización

Para hacer esta valoración se necesita una técnica microbiológica de alta fiabilidad, que permita obtener unos resultados bacteriológicos fiables. Por tanto, los estudios son muy escasos. Así, Irwin et al³⁵, empleando la PTT, encontraron un mayor número de casos positivos en los pacientes fumadores activos. Riise et al³⁸, empleando el CT en un grupo de 37 pacientes con bronquitis crónica, de los que 18 tenían EPOC, hallaron que el CT fue positivo en el 27% de los casos. En este trabajo, se hizo una valoración de los siguientes parámetros: edad, duración de los síntomas de la broncopatía, concentraciones de inmunoglobulinas, hábito tabáquico y obstrucción crónica, todo ello para comprobar su influencia en los resultados obtenidos con el CT. Hecho el estudio, se apreció que ninguno de estos factores tuvo influencia en el hallazgo de gérmenes.

Nuestro grupo⁴² hizo un estudio sobre factores de influencia en la colonización de los pacientes con EPOC.

Incluimos a 88 pacientes en fase de estabilización y valoramos la edad, el grado de obstrucción bronquial, el hábito tabáquico, los paquetes-año fumados y la presencia de un infiltrado radiológico, e hicimos un análisis estadístico univariante y multivariante. A los pacientes les practicamos un CT, que fue positivo en el 41% de los casos. Se observó que hubo mayor número de casos positivos en los pacientes con mayor obstrucción al flujo aéreo (p = 0,040) y en los fumadores activos (p = 0,017). Con el análisis multivariante, la obstrucción al flujo aéreo y el hábito tabáquico fueron los únicos predictores independientes de cultivos bacterianos positivos en el CT. De este estudio, se puede deducir, empleando una técnica de alta fiabilidad, que en la colonización parecen influir el mayor grado de obstrucción bronquial y el hecho de ser fumador activo.

Exacerbación

Una de las características en la evolución y seguimiento de los pacientes con EPOC es la aparición de exacerbaciones o agudizaciones, que se caracterizan por una modificación de la sintomatología clínica basal. Dichos cuadros se dan entre 1 y 4 veces por año y se caracterizan por una morbilidad que conlleva incapacidad, costos médicos, pérdida de tiempo de trabajo y, menos comúnmente, hospitalización, fallo respiratorio e incluso muerte^{49,50}.

Infección y exacerbación

Clásicamente, se ha tendido a asociar las exacerbaciones con infección, pero esto no es realmente así. Pese a la creencia generalizada de que las reagudizaciones se producen por infecciones, éstas sólo representan el 50% de las mismas, de las cuales una tercera parte podría tener un origen viral³⁻⁶. Hay otra serie de causas que también pueden originarlas y que deberían tenerse en cuenta a la hora de valorar al paciente, como la contaminación ambiental elevada y la variación climática, la insuficiencia cardíaca, el tromboembolismo pulmonar, la depresión del centro respiratorio por fármacos, el neumotórax y la neumonía.

Por tanto, lo primero que habría que hacer ante un paciente con exacerbación, es averiguar si la causa de ésta es infecciosa. Para esto, hay que basarse fundamentalmente en datos clínicos. En diferentes estudios⁵⁰⁻⁵⁷, se han dado diferentes definiciones, sin haber una uniformidad de criterios. En la actualidad, la definición más empleada y aceptada es la propuesta por Anthonisen et al⁵⁷, que habla de "un incremento de la disnea, tos y producción de esputo, con un incremento en la purulencia del mismo¹¹." En esta definición se da importancia a dos factores, como son la purulencia y el aumento del volumen de esputo, así como a un dato clínico fundamental, como es el aumento de disnea. Pero esta definición tiene un problema importante y es que está basada en síntomas clínicos, es decir, no hay una correlación clínico-bacteriológica. Se cree que el paciente tiene una reagudización infecciosa sólo por la clínica. Esta falta de correlación de la clínica con la bacteriología, que se

da en la definición de Anthonisen et al⁵⁷, se ha visto confirmada en dos estudios^{40,46}, en los que se ha empleado un método invasivo como es el CT. En estos dos trabajos, los pacientes presentaban una reagudización con los tres criterios antes mencionados (aumento de la disnea, del volumen de esputo y de la purulencia). En el primero de éstos, de Fagon et al⁴⁶, con pacientes que presentaban una reagudización grave, que requería ventilación mecánica, el CT fue positivo ($\geq 10^3$ UFC/ml) en el 44% de los casos. En el segundo estudio, de nuestro grupo⁴⁰, con pacientes con EPOC grave ($FEV_1 < 50\%$) que presentaban una reagudización, el CT fue positivo en el 67%. Por tanto, quedaría demostrado que la clásica definición de Anthonisen et al⁵⁷ adolecería de falta de especificidad. Con todo, en la actualidad la exacerbación infecciosa sigue valorándose y diagnosticándose con la clínica, dando gran valor a la purulencia del esputo y al aumento de la expectoración purulenta^{58,59}.

Desde el punto de vista bacteriológico, la técnica que clásicamente se ha empleado es el estudio del esputo. Esta técnica en este tipo de pacientes, con una colonización casi permanente de las vías inferiores, tiene escaso valor. Únicamente la tinción de Gram puede ser orientativa en muestras de buena calidad, si hay un solo organismo predominante^{5,60}. Recientemente, se han hecho diferentes pruebas para mejorar el rendimiento del esputo (inducción del mismo y cultivos semicuantitativos), pero se sigue manteniendo el problema de su falta de especificidad^{61,62}. También se han empleado técnicas invasivas, como la PTT, y técnicas broncoscópicas, pero evidentemente estas técnicas no se pueden emplear sistemáticamente y se han usado únicamente en estudios epidemiológicos, siendo su aplicación práctica en casos muy concretos.

¿Por qué se produce la exacerbación?

La causa puede ser multifactorial. Así, una infección viral o los niveles de contaminación ambiental pueden exacerbar la inflamación preexistente en las vías aéreas, con una acumulación de moco por hipersecreción, predisponiendo a los pacientes a una infección bacteriana secundaria⁶³. Esta última podría ser endógena, por algún microorganismo que ya anida en el sistema respiratorio, aumentando su número de colonias, o exógena, por otro microorganismo o por alguna cepa diferente de algún germen que ya anidaba³³. Todos estos procesos se suelen acompañar, además, de un incremento en la contracción del músculo liso que está alrededor de las vías aéreas, lo que, unido al aumento de la inflamación y de la producción de moco, llevaría a un incremento de la obstrucción, que se reflejaría clínicamente por un aumento de la disnea⁶³.

Un problema que se plantea y para el que no se tiene solución en la actualidad es por qué unos pacientes presentan agudizaciones y otros no. Parece que en los casos que tienen un deterioro funcional más importante, con una mayor alteración de las defensas, es más probable que ocurran cuadros infecciosos, que en otros con menor alteración funcional^{63,64}. Pero en cambio, en pacientes con similar grado de obstrucción bronquial no

se han encontrado diferencias significativas en las variables edad, sexo y síntomas, entre los pacientes con EPOC e infecciones respiratorias frecuentes y los que no tienen este tipo de agudizaciones⁶⁴.

En un estudio²², se ha intentado observar si los pacientes que tenían mayor número de reagudizaciones tenían aumentada la adhesividad bacteriana a las células epiteliales del sistema respiratorio, pero no se encontraron diferencias en los valores hallados respecto a los que no tenían estos cuadros. También se han buscado marcadores inflamatorios en muestras respiratorias de los pacientes broncópatas crónicos con agudizaciones frecuentes y en los que no las tenían. En el citado estudio²⁶, se observó que en los casos de reagudizaciones estaba elevado el AH, pero sin ser la diferencia significativa, teniendo unos valores similares de MPO, IL-8 y PCE.

Es posible que exista algún tipo de predisposición, actualmente no conocida, por parte del huésped, que lo haga más susceptible a tener estas exacerbaciones.

Influencia en la evolución de la EPOC

Como ya se ha comentado con la colonización, en la que la presencia de microorganismos de forma permanente en las vías respiratorias no causa un mayor deterioro de la función pulmonar ni influye en la historia natural de la enfermedad, en las agudizaciones infecciosas puede decirse lo mismo^{17,65}. Es evidente que la función pulmonar empeora de forma muy marcada, con caída del FEV_1 , lo que se acompaña de deterioro clínico y es causa relevante de morbimortalidad durante las agudizaciones. Sin embargo, en el curso evolutivo de la EPOC no hay evidencia de que estos cuadros lleven a un aumento de la caída del FEV_1 , ni que influyan en la evolución de la enfermedad^{16,17,65}.

Dado que las agudizaciones pueden originar una gran morbilidad, es importante su prevención y su tratamiento temprano, en caso de producirse.

Microorganismos causantes de la exacerbación

Para conocer los agentes etiológicos bacterianos, hay que basarse en los estudios realizados con técnicas invasivas, como la PTT y las técnicas broncoscópicas, especialmente el CT, ya que el análisis del esputo, que es la técnica habitualmente empleada, tiene un valor muy limitado.

Las series en las que se empleó la PTT⁶⁶⁻⁶⁹ datan de los años 1970-1980 y, aunque se les podría dar más valor que a las que utilizan el esputo, sus resultados hay que tomarlos con cautela debido a que este procedimiento tiene el inconveniente de su falta de especificidad, si no se emplean cultivos cuantitativos. Los resultados de las 4 series más conocidas oscilan entre el 78 y el 100% de positividad. Las series más numerosas son la de Schreinner et al⁶⁷, con 87 casos, y la de Haas et al⁶⁸, con 24 casos. *H. influenzae* y *S. pneumoniae* son los gérmenes más frecuentes en la etiología de la exacerbación.

Otras técnicas invasivas serían las broncoscópicas. Entre éstas, el aspirado bronquial⁷⁰, cuyo valor sería similar al del esputo, y fundamentalmente el CT. En la ta-

bla II, se indican los resultados de diferentes series^{39,40,46,71-74} que emplearon esta técnica, que oscilan entre el 44 y el 100% de casos positivos. Los datos microbiológicos son algo dispares, pero parece que *H. influenzae* es el agente etiológico más común causante de exacerbación; en segundo lugar, estaría *S. pneumoniae*. Con estos resultados, se confirmaría que no hay apenas diferencias en los microorganismos hallados en la EPOC cuando está estable o cuando está agudizada⁷⁵, aunque en este último caso se ha observado que aumenta la carga bacteriana, siendo el número de unidades formadoras de colonias más elevado^{39,42}. Habría que destacar, al igual que en las series de pacientes en fase estable, cómo en estos casos con reagudización se encuentran gérmenes considerados como potencialmente no patógenos y cuyo valor es cuestionable. Es destacable también el hecho de que los bacilos gramnegativos (BGN), excluyendo *H. influenzae*, aparecen en una proporción que oscila entre el 15 y el 20% en los pacientes que tienen una agudización, que requeriría ventilación mecánica^{46,74}, llegando hasta el 30% en aquellos casos que tienen basalmente una obstrucción bronquial más intensa ($FEV_1 < 50\%$)⁴⁰. Esto podría estar en relación con el hecho de que los pacientes con mayor deterioro funcional, por el hecho de ser tratados con más frecuencia con antibióticos o con corticoides sistémicos, pueden tener BGN en mayor número^{76,77}.

De los resultados bacteriológicos obtenidos en todas estas series, empleando una técnica de alta fiabilidad como es el CT, en los pacientes con una reagudización de su EPOC muy seleccionados, en los que por criterios clínicos⁵⁷ se podría sospechar que el causante del cuadro fuese un agente infeccioso, éste no se ha confirmado en un número importante de casos.

La etiología infecciosa causante de la reagudización no debe reducirse sólo a las bacterias, sino que también puede tratarse de virus y de los denominados "agentes atípicos", especialmente *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae*. Para conocer el papel de estos microorganismos se han utilizado fundamentalmente tests serológicos. Sin embargo, estas pruebas tienen un problema importante a la hora de valorar los resultados y es que es muy difícil de precisar cuándo empieza y cuándo acaba una exacerbación. En la tabla III, se exponen los resultados de diferentes series^{51,54,78-83} en las que se valoró la incidencia de virus, y se apreció que fue muy variable, entre el 4,5 y el 64%, siendo los virus influenza A y B, el virus sincitial respiratorio y el parainfluenza 3 los más comúnmente hallados. Hay que comentar también que los pacientes con EPOC pueden tener infecciones por virus sin empeoramiento de su estado clínico. Así, en algunos estadios se ha observado que un 40% de las infecciones producidas por virus no causan exacerbación^{82,84}. Además, como ya se comentó previamente, los virus pueden actuar en las vías respiratorias favoreciendo una infección bacteriana posterior.

Desde el punto de vista clínico, es difícil diferenciar la agudización bacteriana de la viral, por lo que, dado que en la actualidad no existe un método fiable y rápido para descartar la etiología viral, se han utilizado métodos indirectos, como la determinación sérica de profet-

TABLA II
El catéter telescópico (CT) en los pacientes con exacerbación de EPOC

Autor	N.º de casos	Positivos (%) ($\geq 10^3$ UFC/ml)	Microorganismos más frecuentes
Pollock et al ⁷¹	11	11 (100)	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Pseudomonas</i>
Fagon et al ⁴⁶	54	24 (44)	<i>Haemophilus parainfluenzae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>
Martínez et al ⁷²	20	15 (75)	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>
Monsó et al ³⁹	29	15 (52)	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i>
Pela et al ⁷³	36	18 (50)	<i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Streptococcus alpha</i> <i>haemolyticus</i>
Zalacain et al ⁴⁰	12	8 (67)	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Bacterias gramnegativas</i>
Soler et al ⁷⁴	35	23 (66)	<i>Streptococcus viridans</i> <i>Haemophilus influenzae</i>

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

TABLA III
Virus como causa de exacerbación de la EPOC

Autor	N.º de casos	Virus (%)
Carilli et al ⁷⁸	46	24 (52)
Stark et al ⁷⁹	185	13 (7)
Moffat y Sutherland ⁸⁰	68	3 (4,5)
Stenhouse ⁵¹	64	8 (12)
McNamara et al ⁸¹	42	27 (64)
Gump et al ⁵⁴	116	39 (34)
Buscho et al ⁸²	166	41 (25)
Philitt et al ⁸³	35	14 (40)

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

na C reactiva⁸⁵, que aumentaría en las exacerbaciones bacterianas y no en las virales. Pero hasta estos momentos se tienen pocos datos y el problema de diferenciar la agudización viral de la bacteriana persiste.

Respecto a los considerados "agentes atípicos", parece que su papel es menor como causa de reagudización. *M. pneumoniae* representaría entre el 1 y el 10% de las agudizaciones^{81,82,86} y *C. pneumoniae* parece que también puede producir estos cuadros en estos pacientes⁸⁷⁻⁸⁹. Recientemente, se ha publicado en un estudio⁹⁰ que los pacientes con EPOC en fase estable tienen títulos elevados frente a *C. pneumoniae*, por lo que se sugiere que quizá haya una asociación entre la EPOC y la infección crónica por este microorganismo.

Evolución de la exacerbación

La mayoría de las agudizaciones infecciosas en la EPOC son mucosas y se resolverán espontáneamente o con pequeñas modificaciones de la medicación habitual⁶³. Pero hay un grupo de pacientes que son menos propensos a recuperarse, por lo que es muy importante averiguar cuáles pueden ser estos casos⁶⁴. En 2 estudios^{91,92} realizados a los pacientes con infecciones respiratorias, se ha comprobado que el 13 y el 25%, respectivamente, acuden de nuevo al médico, dentro de las primeras 4 semanas por la persistencia de los síntomas.

En un intento de averiguar qué factores podrían indicarnos una mala evolución, Ball et al⁹² estudiaron 471 casos de exacerbación, que fueron controlados ambulatoriamente durante 4 semanas, y observaron cuántos sujetos tenían que volver a su médico, dentro de ese período de tiempo, con el mismo problema respiratorio. Hicieron una valoración de sus antecedentes pasados, de los síntomas presentes en el momento de la agudización y de los hallazgos físicos. Volvieron nuevamente al médico, en el plazo antes referido, el 13% de los pacientes, requiriendo ingreso hospitalario el 2%. En el estudio, encontraron que los factores que podían predecir una mala evolución eran la presencia de una enfermedad cardiopulmonar acompañante y el haber padecido cuatro o más exacerbaciones en los últimos 12 meses. Ni los datos clínicos cuando visitaron al médico ni el tratamiento antibiótico que se les administró influyeron en la recuperación. El estudio tiene sus inconvenientes en cuanto a que no se definió uniformemente la exacerbación, participaron 172 médicos de familia, con lo que pudo ser difícil unificar criterios, no hubo datos microbiológicos y, por último, no se definió claramente la enfermedad cardiopulmonar y no se refirió qué procesos se incluyeron. Pero, pese a esto, es un estudio novedoso y que principalmente confirmaría la teoría de que en los pacientes que tienen múltiples exacerbaciones estas últimas suelen ser, con más probabilidad, infecciosas y, además, suelen tener peor evolución^{9,10}.

Es interesante destacar, además, que en el caso de que se utilicen para el control bacteriológico las muestras de esputo, la persistencia de un cultivo positivo en este tipo de muestras no quiere necesariamente indicar una mala evolución de la agudización, ya que si la recuperación clínica es evidente, se debería considerar que la evolución es favorable pese a la persistencia de positividad bacteriológica en el esputo^{15,33}.

Antibióticos y exacerbaciones

Una de las grandes dudas que se plantean a los médicos a la hora de valorar a un paciente con EPOC con una reagudización es si el empleo de antibióticos va a permitir una mejoría del cuadro.

La heterogeneidad de la EPOC y la dificultad para identificar la causa de una exacerbación hacen que no haya unos datos claros que identifiquen a los pacientes que podrían beneficiarse de un tratamiento antibiótico. Esto determina que la mayoría de los clínicos traten las agudizaciones como de causa infecciosa y que, por tanto, administren antibióticos^{93,95}.

En diferentes estudios^{91,96-100} publicados sobre el empleo de antibióticos en reagudizaciones de la EPOC, por parte de médicos de familia, los porcentajes están entre el 80 y el 92%. Estas cifras evidentemente son muy elevadas y, además, habría que tener en cuenta que son pacientes tratados ambulatoriamente y, por tanto, no graves. Dentro de estos estudios está el de Huchon et al⁹⁶, que muestra el tratamiento de diversas infecciones respiratorias en 5 países de la Unión Europea y en el que exacerbaciones de los EPOC fueron tratadas con antibióticos en el 92% de los casos y, si nos referimos

únicamente a España, en el 99% de los sujetos. Dentro de nuestro país, cabe señalar el estudio EOLO⁹⁷ (estudio observacional de limitación obstructiva del flujo aéreo), en el que, sobre 795 episodios de exacerbación controlados por médicos de familia, en el 91% de los casos se administró un antibiótico.

Desde un punto de vista práctico, se puede observar que, pese a las diferentes recomendaciones y normativas sobre el uso de antibióticos en estos casos, éstos se usan masivamente.

Empleo de antibióticos en las reagudizaciones

Respecto a la utilización de antibióticos en estos procesos, hay varios hechos que deben tenerse en cuenta: a) los objetivos del tratamiento antibiótico deberían ser acortar la duración del episodio de reagudización y minimizar el deterioro en los pacientes con pocas reservas pulmonares¹⁶; así mismo, deberían disminuir el número de recaídas a corto plazo (en los primeros 15-30 días)³⁴ y a largo plazo, de tal modo que la siguiente agudización fuese más lejana⁹⁴; b) el tratamiento antibiótico no origina un freno en el descenso de la función pulmonar de estos pacientes³; c) los antibióticos consiguen disminuir el número de microorganismos, es decir, la carga bacteriana, pero no logran erradicarlos por completo, ya que aunque se negativicen las muestras los gérmenes pueden reaparecer en cuanto se suspenda el tratamiento antibiótico³³; d) los procesos infecciosos no hacen que la obstrucción al flujo aéreo progrese más rápidamente^{16,17,29}; e) el tratamiento antibiótico es un factor de riesgo de colonización de los tractos respiratorios superior e inferior y puede seguirse por nuevas infecciones por microorganismos resistentes⁷⁷, y f) es difícil evaluar el papel de los antibióticos en la mejoría de los síntomas de los pacientes con EPOC que presentan una reagudización.

Para estudiar la respuesta al tratamiento con antibióticos, se han publicado en los últimos 40 años diferentes estudios comparativos de diversos antibióticos frente a placebo. En la tabla IV, se recogen los resultados de 6 estudios¹⁰¹⁻¹⁰⁶ publicados en la década de los sesenta y, como se indica en dicha tabla, sólo en 2 trabajos^{105,106} se encontraron diferencias significativas favorables al antibiótico. Pero en estos estudios los criterios de inclusión, los antibióticos administrados y la metodología aplicada

TABLA IV
Series comparativas antibiótico-placebo en EPOC reagudizada (década de 1960)

Autor	Año	Antibiótico	N.º de casos	Resultados
Elmes et al ¹⁰¹	1957	Oxitetraciclina	146	NS
Berry et al ¹⁰²	1960	Oxitetraciclina	53	NS
Elmes et al ¹⁰³	1965	Ampicilina	56	NS
Petersen et al ¹⁰⁴	1967	Cloramfenicol	43	NS
Pines et al ¹⁰⁵	1968	Penicilina- Estreptomomicina	30	Significativo
Pines et al ¹⁰⁶	1972	Tetraciclina- Cloramfenicol	259	Significativo

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; NS: no significativo.

fueron diferentes e, incluso, el análisis estadístico fue incorrecto, siendo además en ciertos casos muy dudoso que el antibiótico escogido alcanzase unas concentraciones efectivas en el moco bronquial.

En los últimos 10-15 años se han publicado estudios^{56,57,107-109} mejor diseñados, con una metodología más correcta, que se indican en la tabla V. El más ambicioso y complejo es el de Anthonisen et al⁵⁷, trabajo que se toma como referencia por autores y normativas. Controlaron ambulatoriamente 362 reagudizaciones (180 tratadas con placebo y 182 con antibióticos) y observaron que la tasa de éxitos fue mayor con antibióticos y que la tasa de fallo terapéutico fue menor con estos fármacos, siendo ambas diferencias significativas. En este estudio, se efectuó una división de las exacerbaciones en función de 3 datos clínicos: aumento de la disnea, del volumen y de la purulencia del esputo. En función de estos 3 parámetros, los antibióticos fueron claramente superiores al placebo cuando se dieron los 3 datos clínicos; la diferencia era menor cuando se dieron sólo 2 datos y eran prácticamente iguales cuando había únicamente un dato clínico. Posteriormente, se han publicado otros estudios, como el de Jorgensen et al¹⁰⁸, que sobre 270 episodios de reagudización no encontraron diferencias entre antibiótico y placebo en cuanto a la repercusión clínico-funcional, ni en cuanto a la tasa de recaídas. Sachs et al¹⁰⁹, en un estudio sobre 71 casos tratados todos con corticoides y, además, unos con antibiótico y otros con placebo, comprobaron que tampoco había diferencias en la mejoría clínica y de la obstrucción al flujo, ni en cuanto a recaídas, entre los 2 grupos. En este último estudio habría que destacar el papel de los corticoides, que se administraron a todos los sujetos y que es posible que tuvieran un papel muy importante en la recuperación de los pacientes.

En cuanto a la influencia de los antibióticos en la evolución de la exacerbación, hay que referirse al estudio de Ball et al⁹², en el que, sobre 471 agudizaciones, el 80,3% recibieron antibióticos. De los casos que recaeron y volvieron al médico, no hubo diferencias entre los que habían tomado antibióticos (13,1%) y los que no los habían tomado (13,9%).

De cualquier modo, hacer una comparación de todas estas series es difícil, ya que no hay una uniformidad de criterios en cuanto a la definición de exacerbación. Generalmente, son pacientes leves o moderados, y no se incluyeron pacientes con EPOC grave o que requirieran ingreso hospitalario. Además, en la gran mayoría de los casos no hubo confirmación bacteriológica o ésta se obtuvo por medio del análisis del esputo.

Estos últimos condicionantes deberían también ser tenidos en cuenta a la hora de valorar los resultados de un metaanálisis que ha sido publicado por Saint et al¹¹⁰, en el que se plantea la pregunta "¿son los antibióticos beneficiosos en los pacientes con EPOC con exacerbación?" Para ello, revisaron estudios sobre el tema en lengua inglesa, entre 1955 y 1994, que fueran ensayos aleatorizados, en los que se hubieran usado antibióticos en un grupo y placebo en otro, que todos los pacientes tuvieran una exacerbación y que hubiese datos suficientes. Hallaron 239 trabajos, de los que nueve cumplieron

TABLA V
Series comparativas antibiótico-placebo en EPOC reagudizada (décadas de 1980 y 1990)

Autor	Año	Antibiótico	N.º de casos	Resultados
Nicotra et al ⁵⁶	1982	Tetraciclina	40	NS
Anthonisen et al ⁵⁷	1987	Amoxicilina-Doxiciclina-Cotrimoxazol	362	Significativo
Manresa et al ¹⁰⁷	1987	Amoxicilina	19	NS
Jorgensen et al ¹⁰⁸	1992	Amoxicilina	270	NS
Sachs et al ¹⁰⁹	1995	Amoxicilina-Cotrimoxazol	171	NS

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; NS: no significativo.

estos requisitos. De estos nueve, en siete encontraron un efecto favorable al antibiótico. Se halló un pequeño beneficio en los pacientes que fueron tratados con antibióticos, indicando estos análisis una pequeña, pero estadísticamente significativa, mejoría debida a los antibióticos. Esta mejoría puede ser clínicamente significativa, especialmente en los pacientes con enfermedad grave. Además, los pacientes hospitalizados podrían beneficiarse más que los ambulatorios, quizá porque estaban más enfermos al comienzo del tratamiento.

Indicaciones del tratamiento antibiótico en las agudizaciones

Son las siguientes: a) cuando se dan los 3 criterios clínicos clásicos (aumento de la disnea, del volumen de esputo y de la purulencia del mismo), y b) cuando se dan 1 o 2 criterios habría que individualizar, pero se deberían dar en los siguientes casos: en los pacientes con EPOC grave ($FEV_1 < 50\%$), en los pacientes con más de 4 agudizaciones por año, en los pacientes con edad mayor de 65 años y en los que se halle existencia de fiebre.

Con estas indicaciones, se observa que un elevado número de los pacientes que ingresan en el hospital requiere tratamiento antibiótico.

Profilaxis con antibióticos

Éste es también un tema muy debatido. Clásicamente, se afirmaba que en los pacientes con un elevado número de agudizaciones (seis o más por año), la administración de antibióticos en períodos cortos de tiempo, mensualmente, parecía disminuir el número de reagudizaciones^{111,112}. Posteriormente, esto no ha podido confirmarse y parece que son más los efectos perjudiciales (aparición de resistencias y sobreinfecciones) que los beneficios. Por ello, actualmente no se recomienda la profilaxis con antibióticos, salvo en casos muy excepcionales^{9,10,84,113}.

Prevención de las reagudizaciones infecciosas

Las medidas preventivas irían encaminadas a reducir el número y la intensidad de las agudizaciones. Dentro de éstas, las más importantes son las vacunas. La vacuna más conocida y utilizada es la de la gripe, cuya ad-

ministración anual se recomienda a todos los pacientes con EPOC^{7,9,10}, aunque no hay estudios que demuestren la eficacia en función del grado de obstrucción bronquial que presenten estos sujetos. Otro factor a valorar a la hora de administrar esta vacuna es la edad, ya que la mortalidad por influenza es referida casi exclusivamente a los mayores de 65 años, por lo que la eficacia en los pacientes con EPOC más jóvenes no es tan clara¹¹⁴.

Otra vacuna que suele recomendarse es la neumocócica, pero su aplicación en los pacientes con EPOC es muy debatida¹¹⁵, y no se han realizado estudios en este tipo de pacientes para valorar su eficacia.

Aparte de las vacunas, últimamente se han publicado estudios con diferentes sustancias, que también parecen prevenir o paliar la intensidad de las exacerbaciones. Así, en uno de estos trabajos¹¹⁶ se observó cómo la administración de AH, por vía subcutánea, reducía significativamente el número de estos cuadros en comparación con los que no lo recibían. Se indicaba que esto podría ser de este modo porque el AH estimula los mecanismos de defensa, actuando sobre la capacidad funcional de los neutrófilos. En otro estudio¹¹⁷, los autores emplearon agentes inmunoestimulantes, hechos de extractos bacterianos, y comprobaron que los pacientes con EPOC que tomaban esta medicación tenían igual número de agudizaciones que los que no la tomaban, pero el riesgo de ser hospitalizado era menor y, así mismo, la estancia hospitalaria era más reducida. Estos estudios son trabajos aislados, que hay que tomar con cautela y, por tanto, hasta no tener más datos no debe recomendarse el empleo de estas sustancias¹¹⁸.

BIBLIOGRAFÍA

- Zalacain R. Antibioterapia en la reagudización de la EPOC. En: Actualizaciones SEPAR. Barcelona: Prous Editores, 1995; 61-76.
- American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. Am Rev Respir Dis 1987; 136: 225-244.
- Tager I, Speizer FE. Role of infection in chronic bronchitis. N Engl J Med 1975; 292: 563-571.
- Antibiotics for exacerbations of chronic bronchitis [editorial]. Lancet 1987; 2: 23-24.
- Chodosh S. Acute bacterial exacerbations in bronchitis and asthma. Am J Med 1987; 82 (Supl 4A): 154-163.
- Nicotra MB, Rivera M. Chronic bronchitis: when and how to treat? Semin Respir Infect 1988; 3: 61-71.
- Montemayor T, Alfajeme I, Escudero C, Morera J, Sánchez-Agudo L. Normativa sobre diagnóstico y tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Arch Bronconeumol 1996; 32: 285-301.
- Celli BR, Snider GL, Heffner J, Tjep 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 (Supl): 77-120.
- Siafakas NM, Vermiere P, Pride NB, Paoletti P, Gibson J, Howard P et al. Optimal assessment and management of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Eur Respir J 1995; 8: 1.398-1.420.
- BTS guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 1997; 52 (Supl 5): 1-28.
- Jenkins C, Mitchel C, Irving L, Frith P, Yount I. Guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease. Mod Med Aust 1995; 38: 132-146.
- Reynolds HY. Lung host defenses: a status report. Chest 1979; 75: 239-242.
- Kirkpatrick MB, Bass JB. Quantitative bacterial cultures of bronchoalveolar fluid and protected catheter specimens from normal subjects. Am Rev Respir Dis 1989; 139: 546-548.
- Reynolds HY. Host defense impairments that may lead to respiratory infections. Clin Chest Med 1987; 8: 339-358.
- Van Alphen L, Jansen HM, Dankert J. Virulence factors in the colonization and persistence of bacteria in the airways. Am J Respir Crit Care Med 1995; 151: 2.094-2.100.
- Murphy TF, Sethi S. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Respir Dis 1992; 146: 1.067-1.083.
- Martínez JA, Bugés J, Rodríguez E. La infección bronquial y su tratamiento en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Arch Bronconeumol 1992; 28: 247-252.
- Wilson R, Dowling RB, Jackson AD. The biology of bacterial colonization and invasion of the respiratory mucosa. Eur Respir J 1996; 9: 1.523-1.530.
- Wilson R. The pathogenesis and management of bronchial infections: the vicious circle of respiratory decline. Rev Contemp Pharmacother 1992; 3: 103-112.
- Jansen HM, Sachs APE, Van Alphen L. Predisposing conditions to bacterial infections in chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1995; 151: 2.073-2.080.
- Elborn JS, Shale DJ. Infections of the airways. Curr Opin Infect Dis 1992; 5: 170-175.
- Riise GC, Larsson S, Andersson BA. Bacterial adhesion in bronchial epithelial cells in smokers with chronic bronchitis and in healthy nonsmokers. Eur Respir J 1994; 7: 1.759-1.764.
- Shelhamer JH, Levine SJ, Wu T, Jacoby WB, Kaliner MA, Renard SI. NIH conference. Airway inflammation. Ann Intern Med 1995; 123: 288-304.
- Palmer LB. Bacterial colonization: pathogenesis and clinical significance. Clin Chest Med 1987; 8: 455-466.
- Cole P. Host-microbe relationships in chronic respiratory infection. Respiration 1989; 55 (Supl 1): 5-8.
- Riise GC, Ahlstedt S, Larsson S, Enander I, Jones I, Larsson P et al. Bronchial inflammation in chronic bronchitis assessed by measurement of cell products in bronchial lavage fluid. Thorax 1995; 50: 360-365.
- Howard P. A long-term follow-up of respiratory symptoms and ventilatory function in a group of working men. Br J Industr Med 1970; 27: 326-333.
- Bates DV. The fate of the chronic bronchitic: a report of the ten-years follow-up in the Canadian Department of Veteran's Affairs coordinated study of chronic bronchitis. Am Rev Respir Dis 1973; 108: 1.043-1.065.
- Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. Br Med J 1977; 1: 1.645-1.648.
- Kanner RE, Renzetti AD, Klauber MR, Smith CB, Golden CA. Variables associated with changes in spirometry in patients with obstructive lung diseases. Am J Med 1979; 67: 44-50.
- Peto R, Speizer FE, Cochrane AL, Moore F, Fletcher CM, Tinker CM et al. The relevance in adults of airflow obstruction, but not of mucus hypersecretion, to mortality from chronic lung disease. Am Rev Respir Dis 1983; 128: 491-500.
- Prescott E, Lange P, Vestbo J. Chronic mucus hypersecretion in COPD and death from pulmonary infection. Eur Respir J 1995; 8: 1.333-1.338.
- Groneveld K, Van Alphen L, Eijk PP, Visschers G, Jansen HM, Zanen HC. Endogenous and exogenous reinfections by *Haemophilus influenzae* in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the effect of antibiotic treatment on persistence. J Infect Dis 1990; 161: 512-517.
- Ball P. Epidemiology and treatment of chronic bronchitis and its exacerbations. Chest 1995; 108 (Supl): 43-52.
- Irwin RS, Erickson AD, Pratter MR, Corrao WM, Garrity ML, Myers JR et al. Prediction of tracheobronchial colonization in current cigarette smokers with chronic obstructive bronchitis. J Infect Dis 1982; 145: 234-241.
- Bjerkestrand J, Digraanes A, Schreiner A. Bacteriological findings in transtracheal aspirates from patients with chronic bronchitis and bronchiectasias. Scand J Respir Dis 1975; 56: 201-207.
- Vereen L, Smart LM, George RB. Antibody coating and quantitative cultures of bacteria in sputum and bronchial brush speci-

- mens from patients with stable chronic bronchitis. *Chest* 1986; 90: 534-536.
38. Riise GC, Larsson S, Larsson P, Jeansson S, Andersson BA. The intrabronchial microbial flora in chronic bronchitis patients: a target for N-acetylcysteine therapy? *Eur Respir J* 1994; 7: 94-101.
 39. Monsó E, Ruiz J, Rosell A, Manterola J, Fiz J, Morera J et al. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. A study of stable and exacerbated outpatients using the protected specimen brush. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1.316-1.320.
 40. Zalacain R, Achótegui V, Pascal I, Camino J, Barrón J, Sobradillo V. El cepillado protegido bacteriológico en pacientes con EPOC severa. *Arch Bronconeumol* 1997; 33: 16-19.
 41. Cabello H, Torres A, Celis R, El-Ebiary M, Puig de la Bellacasa J, Xaubet A et al. Bacterial colonization of distal airways in healthy subjects and chronic lung disease: a bronchoscopy study. *Eur Respir J* 1997; 19: 1.137-1.144.
 42. Zalacain R, Pascal I, Camino J, Barrón J, Achótegui V, Sobradillo V. El cepillado protegido bacteriológico en pacientes con EPOC estable. *Arch Bronconeumol* 1997; 33 (Supl 1): 35.
 43. Wimberley NW, Bass JB, Boyd BW, Kirkpatrick MB, Serio RA, Pollock HM. Use of a bronchoscopic protected catheter brush for the diagnosis of pulmonary infections. *Chest* 1982; 81: 556-562.
 44. Schlick S. Selective indications for use of antibiotics: when and what? *Eur Respir Rev* 1992; 2: 187-192.
 45. Harlid R, Andersson G, Frostell CG, Jörbeck HJA, Örtqvist AB. Respiratory tract colonization and infection in patients with chronic tracheostomy. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 124-129.
 46. Fagon JY, Chastre J, Trouillet JL, Domart Y, Dombret MC, Borner M et al. Characterization of distal bronchial microflora during acute exacerbation of chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 1.004-1.008.
 47. Marrie TJ, Durant H, Yates L. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization: 5-years prospective study. *Rev Infect Dis* 1989; 11: 586-599.
 48. Torres A, Dorca J, Zalacain R, Bello S, El-Ebiary M, Molinos L et al. Community-acquired pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease. A Spanish multicenter study. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1.456-1.461.
 49. Derenne JP, Fleury B, Pariente R. Acute respiratory failure of chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 1.006-1.033.
 50. Gleckman RA. Bronchial infections: acute bronchitis and acute exacerbations of chronic bronchitis. *Comprehens Ther* 1987; 13: 44-48.
 51. Stenhouse AC. Viral antibody levels and clinical status in acute exacerbations of chronic bronchitis. *Br Med J* 1968; 3: 287-290.
 52. Reichel N, Lewin EB, Rhonden DL, Weaver RR. Antibody responses to bacterial antigens during exacerbations of chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 1970; 101: 238-244.
 53. Esdie MB, Scott EJ, Grist NR. Virological studies in chronic bronchitis. *Br Med J* 1966; 2: 671-673.
 54. Gump DW, Phillips CA, Forsyth BR, McIntosh K, Lamborn KR, Stouch WH. Role of infection in chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 1976; 113: 465-474.
 55. Irwin RS, Corrao WM, Erickson AD, Pratter MR, Garrity FL, Kaemmerlen JT. A true exacerbation of chronic bronchitis can be objectively defined. *Am Rev Respir Dis* 1980; 121 (Supl): 151.
 56. Nicotra MB, Rivera M, Awe RJ. Antibiotic therapy of acute exacerbations in chronic bronchitis. *Ann Intern Med* 1982; 97: 18-21.
 57. 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.
 58. Dorca J. Acute bronchial infection in chronic obstructive pulmonary disease. *Monaldi Arch Chest Dis* 1995; 50: 366-371.
 59. Abussouan LS. Acute exacerbations of chronic bronchitis. *Postgr Med* 1996; 99: 89-104.
 60. Bates JH. The role of infection during exacerbations of chronic bronchitis. *Ann Intern Med* 1982; 97: 130-131.
 61. Sethi S, Evans N, Muscarella K, Klingman K, Murphy TF. Sputum induction in stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD): effect on sputum bacteriology. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 839.
 62. O'Brien C, Leung B, Hill SL, Stockley RA. The nature of exacerbations of COPD. *Thorax* 1997; 52 (Supl 6): 6.
 63. Wilson R. Outcome predictors in bronchitis. *Chest* 1995; 108 (Supl): 53-57.
 64. Taylor DC, Clancy RL, Cripps AW, Butt H, Bartlett L, Murree-Allen K. An alteration in the host-parasite relationship in subjects with chronic bronchitis prone to recurrent episodes of acute bronchitis. *Immunol Cell Biol* 1994; 72: 143-151.
 65. Hunningkale GW. Infection and bronchial hyperreactivity in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Rev* 1992; 2: 166-168.
 66. Bartlett GJ. Diagnostic accuracy of transtracheal aspiration bacteriology studies. *Am Rev Respir Dis* 1997; 115: 777-782.
 67. Schreiner A, Bjerkestrand G, Digranes A, Halversen FJ, Kommandal TM. Bacteriological findings in the transtracheal aspirate from patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. *Infection* 1978; 6: 54-56.
 68. Haas H, Morris JF, Samson S, Kilbourn KP, Kim J. Bacterial flora of the respiratory tract in chronic bronchitis: comparison of transtracheal, fibrobronchoscopic and oropharyngeal sampling methods. *Am Rev Respir Dis* 1977; 116: 41-47.
 69. Irwin RS, Corrao WM, Erickson AD, Pratter MR, Garrity FL, Kaemmerlen JT. Characterization by transtracheal aspiration of the tracheobronchial microflora during exacerbations of chronic bronchitis. *Am Rev Respir Dis* 1980; 121 (Supl): 150.
 70. Spada EL, Tinivella A, Carli S, Zaccari S, Lusuardi M, Staffi A et al. Proposal of an easy method to improve routine sputum bacteriology. *Respiration* 1989; 56: 137-146.
 71. Pollock HM, Hawkins EL, Bonner JR, Sparkman T, Bass JB. Diagnosis of bacterial pulmonary infections with quantitative protected catheter cultures obtained during bronchoscopy. *J Clin Microbiol* 1983; 17: 255-259.
 72. Martínez JA, Rodríguez E, Bastida T, Bugés J, Torres M. Quantitative study of the bronchial bacterial flora in acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 1994; 105: 976.
 73. Pela R, Marchesani F, Cecarini L, Staccioli D, Sanguinetti CM. Which bacteria in bronchial secretions from COPD patients? A fiberbronchoscopic study. *Eur Respir J* 1995; 8 (Supl 19): 1.705.
 74. Soler N, Celis R, Torres A, González J, El-Ebiary M, Puig de la Bellacasa J et al. Papel de la infección bronquial en pacientes con EPOC y exacerbación aguda grave sometidos a ventilación mecánica. *Arch Bronconeumol* 1997; 33 (Supl 1): 36.
 75. Fagon YJ, Chastre J. Severe exacerbations of COPD patients: the role of pulmonary infections. *Semin Respir Infect* 1996; 11: 109-118.
 76. Sportel JH, Koëter GH, Van Altena R, Löwenberg A, Boersma WG. Relation between beta-lactamase producing bacteria and patient characteristic in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Thorax* 1995; 50: 249-253.
 77. Van Saene HKF, Willems FTC, Davies RJ. The abnormal carrier state and superinfection following antibiotic treatment of respiratory tract infection in general practice: a clinical controlled trial. *Eur Respir Rev* 1991; 2: 192-198.
 78. Carilli AD, Gohs RS, Gordon W. A virologic study of chronic bronchitis. *N Engl J Med* 1964; 270: 123-127.
 79. Stark JE, Heath RB, Curwen MP. Infection with influenza and parainfluenza viruses in chronic bronchitis. *Thorax* 1965; 20: 124-127.
 80. Moffat MAJ, Sutherland JAW. Persistence of viral antibodies in patients with chronic bronchitis. *Br Med J* 1967; 1: 601-603.
 81. McNamara MJ, Phillips IA, Williams OB. Viral and *Mycoplasma pneumoniae* infections in exacerbations of chronic lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1969; 100: 19-24.
 82. 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: 377-383.
 83. Phillit F, Etienne J, Calvet A, Mornex JF, Trillet V, Aymard M et al. Infectious agents associated with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and attacks of asthma. *Rev Mal Respir* 1982; 9: 191-196.
 84. Donner CF, Lusuardi M. Role of infections and inhaled pollutants in COPD: concluding remarks. *Eur Respir Rev* 1992; 2: 208-211.

85. Shaw AC. Serum C-reactive protein and neopterin concentrations in patients with viral or bacterial infection. *J Clin Pathol* 1991; 44: 596-599.
86. Smith CB, Golden CA, Kanner RE, Renzetti AD. Association of viral and *Mycoplasma pneumoniae* infections with acute respiratory illness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1980; 121: 225-232.
87. Blasi F, Legnani D, Lombardo VM, Negretto GG, Magliano E, Pozzoli R et al. *Chlamydia pneumoniae* infection in acute exacerbations of chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1993; 6: 19-22.
88. Grayston JT, Aldous MB, Easton A, Wang SP, Kuo CC, Campbell LA et al. Evidence that *Chlamydia pneumoniae* causes pneumonia and bronchitis. *J Infect Dis* 1993; 168: 1.231-1.235.
89. Bello S. Clamidas y patología respiratoria. *Arch Bronconeumol* 1997; 33: 527-540.
90. Von Hertzen L, Isoaho R, Leinonen M, Koskinen R, Laippola P, Toyryla M et al. *Chlamydia pneumoniae* antibodies in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Epidemiol* 1996; 25: 658-664.
91. McFarlane JT, Colville A, Guion A, McFarlane RM, Rose DH. Prospective study of aetiology and outcome of adult lower respiratory tract infections in the community. *Lancet* 1993; 341: 511-514.
92. Ball P, Harris JM, Lawson D, Tillotson G, Wilson R. Acute infective exacerbations of chronic bronchitis. *Q J Med* 1995; 88: 61-68.
93. Zalacain R, Celis R. Antibioterapia en la agudización de la EPOC: ¿sí o no? *Arch Bronconeumol* 1994; 30: 5-7.
94. Chodosh S. Treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Am J Med* 1991, 91 (Supl 6A): 87-92.
95. Martínez J. Antibiotics and vaccination therapy in COPD. *Eur Respir Rev* 1997; 7: 240-242.
96. Huchon GJ, Gialdoni-Grassi G, Leophonte 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: 1.590-1.595.
97. Miravittles M, Mayordomo C, Sánchez-Agudo L, Artés MT, Pita S, Segú JL et al. Estudio observacional del manejo de las agudizaciones de la EPOC en atención primaria. *Arch Bronconeumol* 1996; 32 (Supl 2): 20.
98. Romero J, Rubio M, Corral O, Pacheco S, Agudo E, Picazzo JJ. Estudio de las infecciones respiratorias extrahospitalarias. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1997; 15: 289-298.
99. Zalacain R. Papel de la infección en la agudización de la EPOC. *Gac Med Bilbao* 1993; 90: 25-27.
100. Smith JA, Redman P, Woodhead MA. Audit of antibiotic use in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1997; 52 (Supl 6): 25.
101. Elmes PC, Fletcher CM, Dutton AC. Prophylactic use of oxytetracycline for exacerbations of chronic bronchitis. *Br Med* 1957; 2: 1.272-1.275.
102. Berry DG, Fry J, Hindley CP, Hodsen JM, Horder EJ, Horder JP et al. Exacerbations of chronic bronchitis treatment with oxytetracycline. *Lancet* 1960; 1: 137-139.
103. Elmes PC, King TKC, Langlands JHM, Mackay JA, Wallace WFM, Wade OL et al. Value of ampicillin in the hospital treatment of exacerbations of chronic bronchitis. *Br Med J* 1965; 2: 904-908.
104. Petersen ES, Esmann V, Honche P, Munkner C. A controlled study of the effect of treatment on chronic bronchitis: an evaluation using pulmonary function tests. *Acta Med Scand* 1967; 182: 293-305.
105. Pimes A, Raafat H, Pucinsky K, Greenfel JSB, Solari ME. Antibiotic regimens in severe and acute purulent exacerbations of chronic bronchitis. *Br Med J* 1968; 2: 735-738.
106. Pines A, Raafat H, Greenfeld JSB, Linsell WD, Solari ME. Antibiotic regimens in moderately ill patients and purulent exacerbations of chronic bronchitis. *Br J Dis Chest* 1972; 66: 107-115.
107. Manresa F, Blavia R, Martín R, Liñares J, Rodríguez B, Verdager R. Antibiotics for exacerbations of chronic bronchitis. *Lancet* 1987; 2: 394-395.
108. Jorgensen AF, Coolidge J, Pedersen PA, Petersen KP, Waldorff S, Widding E. Amoxicillin in treatment of acute un complicated exacerbations of chronic bronchitis. *Scand J Prim Health Care* 1992; 10: 7-11.
109. Sachs APE, Koëter GH, Gronier KH, Van der Waaij D, Schiphuis J, Meyboom-de Jong M. Changes in symptoms, peak expiratory flow, and sputum flora during treatment with antibiotics of exacerbations in patients with obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1995; 50: 758-763.
110. Saint S, Bent S, Vittinghoff E, Grady D. Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease. A meta-analysis. *JAMA* 1995; 273: 957-960.
111. Davis AL, Grobow EJ, Tompsett R, McClement JH. Bacterial infection and some effects of chemoprophylaxis in chronic pulmonary emphysema, I: Chemoprophylaxis with intermittent tetracycline. *Am J Med* 1961; 2: 985-986.
112. Pines A. Controlled trials of a sulphonamide given weekly to prevent exacerbations of chronic bronchitis. *Br Med J* 1967; 3: 202-204.
113. Toews GB. Use of antibiotics in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Semin Respir Med* 1986; 8: 165-170.
114. Rothbarth PH, Kempen BM, Sprenger MJ. Sense and nonsense of influenza vaccination in asthma and chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1.682-1.685.
115. Ferguson GT, Cherniak RM. Management of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1993; 328: 1.017-1.022.
116. Venge P, Pendersen B, Kakansson L, Hällgren R, Lindblad G, Dhal R. Subcutaneous administration of hyaluronan reduces the number of infectious exacerbations in patients with chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 312-316.
117. Collet JP, Saphiro S, Ernst P, Renzi P, Ducruet A, Robinson A et al. Effects of an immunostimulating agent on acute exacerbations and hospitalizations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1.719-1.724.
118. Anthonisen NR, OM-85 BV for COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1.713-1.714.