

# Actualización de las recomendaciones ALAT sobre la exacerbación infecciosa de la EPOC

Grupo de trabajo de la Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT)\*

## Prólogo a la actualización

Hace ya 4 años que la Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT), reunió a un grupo multidisciplinar de expertos para elaborar las primeras recomendaciones sobre la exacerbación infecciosa de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y sobre neumonía adquirida en la comunidad. Estas guías<sup>1,2</sup> se publicaron en 2001 y pretendían ser una adaptación a la realidad latinoamericana de los conocimientos sobre el manejo y tratamiento de estas infecciones respiratorias. Hasta ese momento, los médicos de la región debían acudir a las normativas internacionales para poder tener una orientación sobre las bases del manejo de estos pacientes; por motivos de proximidad, las guías de la American Thoracic Society eran probablemente las más conocidas<sup>3,4</sup>. No obstante, los distintos patrones de resistencias bacterianas, así como la realidad socioeconómica de la región, exigen un enfoque particular de las enfermedades. Debido a la extensión y heterogeneidad de América Latina, es difícil establecer una pauta que pueda ser igualmente útil para todos, pero estos documentos pueden ser un punto de orientación para afrontar estos padecimientos tan frecuentes. Dentro de un mismo país se llegan a observar en ocasiones diferencias tan importantes que aun la emisión de pautas nacionales tendría problemas de aplicabilidad en todas las regiones.

En los últimos 3 años hemos asistido a cambios en la terapéutica derivados de la introducción de nuevos antibióticos. También han aparecido nuevos datos epidemiológicos y trabajos que nos explican mejor la importancia de las bacterias en las agudizaciones de la EPOC. Nuevos trabajos han descrito asimismo factores de ries-

go útiles para clasificar a los enfermos con agudizaciones de la EPOC. Estos nuevos conocimientos justifican la revisión de las normativas para mantener actualizado su contenido.

Se ha respetado el texto original y se han introducido cambios en los puntos en los que ha aparecido nueva evidencia. Por tanto, el lector puede utilizar este texto de forma independiente sin necesidad de referirse al anterior.

## Introducción

La 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 pueden añadirse la expectoración purulenta y la fiebre. La mayor parte de estas exacerbaciones son de origen infeccioso y hasta un 75-80% de ellas de etiología bacteriana<sup>5</sup>.

La elevada prevalencia de la EPOC hace que sean diversos los profesionales médicos implicados en el cuidado de estos pacientes. Por este motivo es importante la elaboración e implementación de guías de tratamiento y manejo de estos pacientes, tanto en su fase estable como durante las exacerbaciones<sup>3,6-9</sup>.

La presente normativa sobre la exacerbación infecciosa de la EPOC ha surgido como iniciativa de la ALAT para aportar unas guías prácticas de manejo 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 científicos más relevantes publicados hasta la fecha de redacción del documento. Para clasificar la evidencia que sostiene las recomendaciones se han utilizado 3 niveles: 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), y 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 observa-

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

\*Integrantes del Grupo de Trabajo ALAT

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

Correspondencia: Dr. M. Miravittles.  
Servicio de Neumología. Hospital Clínic.  
Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.  
Correo electrónico: marcem@clinic.ub.es

Recibido: 31-07-2003; aceptado para su publicación: 22-1-2004.

ciones 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 la EPOC y de sus agudizaciones

Según la iniciativa GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease), la EPOC es una enfermedad caracterizada por una limitación al flujo aéreo que no es completamente reversible. Esta limitación al flujo aéreo suele ser progresiva y asociarse con una respuesta inflamatoria anormal de los pulmones a la inhalación de partículas o gases<sup>10</sup>.

Clásicamente se incluyen en la EPOC 2 entidades bien definidas: el enfisema y la bronquitis crónica<sup>3</sup>. Esta última se define por criterios clínicos y se caracteriza por la presencia de tos y expectoración durante más de 3 meses al año en 2 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 bronquiolo terminal, acompañado por destrucción de las paredes alveolares, sin fibrosis evidente<sup>3</sup>. Los mecanismos responsables de 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 basará en la presencia de una serie de síntomas que son la presencia o incremento de la disnea, 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 al<sup>11</sup>.

### Epidemiología de la EPOC

La prevalencia de la EPOC en individuos mayores de 50 años en la población general se estima que puede ser del 3 al 6% en países desarrollados como EE.UU., lo

que implica que al menos 15 millones de personas presentarán la enfermedad en ese país<sup>12</sup>. En España, el 9% de la población de entre 40 y 70 años presenta de EPOC, aunque sólo el 22% de ellos están diagnosticados y reciben algún tipo de atención médica<sup>13</sup>. Es importante remarcar que puede haber diferencias importantes en la prevalencia entre diferentes áreas geográficas, incluso en un mismo país<sup>13</sup>. Un estudio poblacional realizado en Brasil demostró una prevalencia de bronquitis crónica del 12,7% en mayores de 40 años, aunque no se pudo obtener la prevalencia de la EPOC al carecer de estudio espirométrico<sup>14</sup>.

Es difícil obtener cifras fiables sobre la prevalencia de la EPOC en Latinoamérica debido a que la definición y 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. Para solventar esta carencia, la ALAT ha puesto en marcha el proyecto PLATINO (Proyecto Latinoamericano en Obstrucción Pulmonar), destinado a conocer la prevalencia de la EPOC en diversos países del área mediante un protocolo común. Hasta conocer los resultados de este proyecto, los datos de mortalidad siguen siendo 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 mayores de 65 años al octavo lugar con 157/100.000 habitantes<sup>15,16</sup>. En Colombia la tasa de mortalidad por EPOC fue de 15,9/100.000 en 1994<sup>17</sup>. En Chile la mortalidad por EPOC ha aumentado en las últimas décadas y fue de 19,4/100.000 habitantes en 1990<sup>18</sup> (tabla I). En 1999, las enfermedades crónicas de la vía aérea inferior (principalmente EPOC) fueron la séptima causa específica de muerte en ambos sexos en la población chilena (estadísticas del Ministerio de Salud de Chile, 1999), con una tasa de 16,9 por 100.000 habitantes. En el mismo año, los varones tuvieron una tasa de mortalidad por enfermedades crónicas de la vía aérea inferior de 18,6/100.000 y las mujeres de 15,3/100.000 habitantes. En Brasil, la EPOC fue la cuarta causa de hospitalización en el año 2002 y la tasa de mortalidad fue de 12,2/100.000 habitantes (fuente: Ministerio de Salud de Brasil, 2002).

En un trabajo de Christopher et al<sup>19</sup>, se estimó una incidencia de EPOC en Latinoamérica de 40/100.000 habitantes y una prevalencia de 319/100.000 en el año 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 varones y de 1.664/100.000 en mujeres.

Todas estas cifras dan idea de la magnitud del problema, que sitúa a la EPOC justo por detrás de las enfermedades cardiovasculares y las neoplásicas como causa de morbimortalidad. Es importante remarcar que a medida que aumenta la expectativa de vida de la población aumenta también la prevalencia de la EPOC, ya que es

TABLA I  
Tasas de mortalidad, por 100.000 habitantes,  
por enfermedad pulmonar obstructiva crónica en algunos  
países latinoamericanos<sup>18</sup>

País	Tasa
Argentina	2,3-3,6
México	9,6
Colombia	15,9
Chile	19,4
Brasil	12,2

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 debido a la presencia y 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 factor de riesgo de la enfermedad.

El consumo de tabaco en América Latina ha aumentado de forma importante desde las décadas de 1960 y 1970 hasta finales de la de 1980. Por ejemplo, datos provenientes de México señalan que la prevalencia de tabaquismo para el año 1993 fue del 25%, en tanto que para 1998 se calculó en un 27%<sup>20</sup>. Esto implica un incremento de medio punto porcentual por año. Sin embargo, en otros países se ha comunicado un leve descenso, como en Brasil, donde se pasó del 32% en varones de 35 años en 1989 al 24% en 2002. 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, hay una gran variabilidad, de manera que en países como Uruguay, México, Chile y Perú pueden encontrarse cifras entre el 40,3 y el 66% en segmentos de población urbana, masculina y de niveles socioeconómicos altos, en tanto que la prevalencia media en estos países es del 35,8, el 27, el 32,1 y el 17%, respectivamente<sup>21,22</sup> (tabla II).

Un aspecto de vital importancia es la precocidad en el inicio del consumo, ya que la mayoría de los fumadores se inician en el hábito entre los 13 y 15 años de edad. En Guatemala fuma el 25% de los adolescentes de 15 años de edad<sup>23</sup> y en Uruguay el 30%. En Brasil fuman el 4,4% de los adolescentes entre 12 y 17 años de sexo masculino y el 3% de las jóvenes de la misma edad<sup>24</sup>. También es importante remarcar el aumento de la prevalencia en las mujeres de edad joven, lo que hace pensar que en pocos años las cifras de tabaquismo entre varones y mujeres tendrán tendencia a igualarse<sup>21</sup>.

Aunque de menor relevancia, es importante señalar

TABLA II  
**Prevalencia del consumo de tabaco en algunos países de Latinoamérica**<sup>20-24</sup>

País	Año	Varones (%)	Mujeres (%)
Argentina	1992	39,9	25,4
Bolivia	1992	50,0	21,4
Brasil	2002	28,0	20,0
Chile	1990	37,9	25,1
Colombia	1992	35,1	19,1
Costa Rica	1988	35,1	20,0
Cuba	1990	49,3	24,5
El Salvador	1988	38,0	12,0
Guatemala	1989	37,8	17,7
Honduras	1988	36,0	11,0
México	1998	51,2	18,4
Paraguay	1990	24,1	5,5
Perú	2001	40,3	14,5
República Dominicana	1990	66,3	13,6
Uruguay	1990	40,9	26,6

otros factores de riesgo para la aparición de EPOC. La contaminación atmosférica es un factor que se ha visto relacionado con un aumento de la mortalidad, especialmente en personas con enfermedades pulmonares crónicas. La evidencia disponible demuestra que la EPOC puede agravarse por la exposición a contaminación ambiental especialmente producida por partículas y producir síntomas de exacerbación, con aumento de los ingresos hospitalarios y de la mortalidad<sup>25</sup>. Hay menos evidencias de que los contaminantes ambientales puedan causar por sí mismos EPOC<sup>26</sup>.

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 se pueden encontrar en áreas rurales y emiten importantes cantidades de humo intradomiciliario. Hay estudios epidemiológicos que muestran la asociación entre la prevalencia de la bronquitis crónica y la exposición doméstica al humo de leña. En México, Pérez Padilla et al<sup>27</sup> demostraron que el hecho de cocinar con leña se asociaba a un riesgo relativo de 9,7 veces más de presentar bronquitis crónica con obstrucción crónica al flujo aéreo. Además, el riesgo de enfermedad respiratoria crónica aumentaba de forma lineal con las horas al año en 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 él. 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 al<sup>28</sup> han informado de datos similares para Colombia. También en Guatemala, Luna y Arango<sup>29</sup> estudiaron a un grupo de mujeres no fumadoras con obstrucción crónica al flujo aéreo y bronquitis crónica, y observaron que el 97% de ellas tenían una historia de más de 15 años de exposición al humo de leña con más de 200 h/año (horas al día multiplicadas por los años 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 EPOC, especialmente entre mujeres no fumadoras<sup>27-29</sup> (evidencia de nivel II).

Otros factores de riesgo de 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 tabaco<sup>30</sup>. 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 profesionales<sup>31</sup>. 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 crónica<sup>14</sup>.

Por último, hay que tener en cuenta que factores pro-

pios del individuo, como la hiperreactividad bronquial inespecífica<sup>32</sup> o las mutaciones en genes que codifican proteínas con efecto protector de la región pulmonar como la alfa-1-antitripsina, pueden condicionar la susceptibilidad para presentar una EPOC<sup>33,34</sup>.

### Etiología de las exacerbaciones infecciosas

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

Las exacerbaciones de la EPOC se presentan en una frecuencia aproximada de entre 2 y 3 episodios por año en pacientes con obstrucción significativa<sup>35</sup>. Las causas más frecuentes son las infecciones y, de ellas, las bacterianas<sup>1</sup> (evidencia de nivel II).

Estudios llevados a cabo utilizando técnicas invasivas altamente sensibles y específicas, como el cepillado bronquial protegido, han demostrado que durante las exacerbaciones aumenta la proporción de pacientes portadores de gérmenes en concentraciones significativas en las vías aéreas inferiores, al tiempo que se incrementa la carga bacteriana en dicha localización<sup>36</sup> (evidencia de nivel II). Además, se ha observado que la presencia de una agudización coincide en muchos casos con la adquisición de una nueva cepa de microorganismos frente a los que el huésped no había adquirido inmunidad<sup>37</sup>. Ambas evidencias son prueba 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*<sup>5,36</sup>. Con menor frecuencia pueden estar implicados otros microorganismos como los virus y gérmenes gramnegativos. Otras bacterias como *Haemophilus pa-*

*rainfluenzae*, *Chlamydia pneumoniae* y *Mycoplasma pneumoniae* se están detectando cada vez con mayor frecuencia en pacientes con EPOC agudizada, lo que indica que pueden tener también un papel en las agudizaciones. Estudios recientes han demostrado que las diferentes bacterias implicadas se distribuyen de forma diferente según la gravedad de la EPOC, de modo que los pacientes con una mejor función pulmonar suelen tener agudizaciones debidas a *H. influenzae* o *M. catarrhalis*, mientras que en los pacientes más obstruidos, junto a *H. influenzae*, se pueden encontrar gérmenes gramnegativos, incluida *Pseudomonas aeruginosa*<sup>38,39</sup> (evidencia de nivel II). Es importante tener en cuenta estos hallazgos para orientar el tratamiento antibiótico empírico en las exacerbaciones. Otra posibilidad que está adquiriendo cada vez más relevancia es la aparición de infecciones mixtas, causadas por patógenos considerados habituales y por microorganismos atípicos<sup>40,41</sup>. La importancia clínica y la repercusión en el tratamiento antibiótico de estas infecciones mixtas son aún desconocidas.

Los tratamientos antibióticos empíricos destinados a los pacientes con exacerbación deben tener una cobertura adecuada frente a los patógenos más frecuentes. El tratamiento clásico de las exacerbaciones se realizaba con antibióticos considerados de primera línea, como la amoxicilina, las tetraciclinas y el cotrimoxazol. Sin embargo, en la última década el problema de la aparición de resistencias a los antibióticos tradicionales ha adquirido una especial relevancia. Los microorganismos más frecuentes se han hecho cada vez más resistentes a los antibióticos tradicionales, lo que obliga a utilizar nuevos antibióticos (evidencia de nivel III).

La resistencia a los antibióticos por parte de *H. influenzae* es debida en general a la producción de betalactamasas. La aparición de cepas productoras de betalactamasas ha aumentado en EE.UU. desde el 10% en el año 1984 hasta el 42% en el año 1997<sup>42</sup>. Entre un 85 y un 100% de las cepas de *M. catarrhalis* aisladas en Europa y en EE.UU. son productoras de betalactamasas. 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 betalactamasas<sup>43</sup>.

Un problema de más reciente aparición ha sido la resistencia a la penicilina de algunas cepas de *S. pneumoniae*, no mediada por betalactamasas. La resistencia del neumococo a la penicilina es un problema mundial creciente, de manera que las cepas resistentes en EE.UU. pasaron de un 3% en el año 1988 a un 32% en 1998<sup>44</sup>. Existen datos que indican que en diferentes países de Latinoamérica las tasas de resistencia a la penicilina oscilan alrededor del 25%, aunque en su mayoría se debe a una resistencia de tipo intermedio con una concentración inhibitoria mínima (CIM) entre 0,12 y 1 mg/l<sup>43</sup>. En un estudio realizado en Chile se examinaron 75 cepas de *S. pneumoniae* aisladas de muestras respiratorias de pacientes adultos hospitalizados por neumonía comunitaria y exacerbación de la EPOC, y se encontró que la resistencia a la penicilina, cefotaxima y eritromicina fue del 16, el 8 y el 1,3%, respectivamente. No se en-

TABLA III

#### Causas de insuficiencia respiratoria en el paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica

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

contraron cepas de *S. pneumoniae* con CIM superior a 4 g/ml para la penicilina<sup>44</sup>.

Esta resistencia a la penicilina también coexiste en ocasiones con resistencia cruzada a los macrólidos, de manera que la actividad de la claritromicina o azitromicina frente al neumococo se ve frecuentemente disminuida en las cepas que son resistentes a la penicilina<sup>45</sup>. Esta resistencia cruzada no se observa con otros antibióticos como las quinolonas o la telitromicina<sup>46</sup>. Es importante mencionar que la resistencia a la penicilina es un problema en constante aumento en los últimos años, el cual pone en entredicho la utilización de algunos antibióticos clásicamente prescritos para las exacerbaciones de la EPOC como los betalactámicos, las cefalosporinas orales y los macrólidos (evidencia de nivel III).

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

#### Diagnóstico de las exacerbaciones

El diagnóstico de las exacerbaciones será 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 la fiebre o febrícula. La coloración verdosa que confiere al esputo el típico aspecto purulento es un buen indicador de infección bacteriana<sup>49</sup> (evidencia de nivel II).

Excepcionalmente se requerirán otras pruebas diagnósticas en los pacientes con exacerbaciones de la EPOC. El estudio microbiológico del esputo con tinción de Gram y cultivo estará indicado en pacientes graves o que han presentado fracasos terapéuticos previos, en aquellos casos en los que esta técnica esté disponible. Se debe tener en cuenta que el esputo es una muestra sujeta a contaminación bacteriana, por lo que sus resultados están condicionados a la posibilidad de obtener una muestra de buena calidad y representativa de las vías aéreas inferiores; es decir, no debe mostrar contaminación por flora orofaríngea sin reacción inflamatoria. Esto se refleja en la microscopía 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 aceptados<sup>50</sup>. 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 será precisa si existe la sospecha clínica de neumotórax o de neumonía ante la presencia de fiebre alta o postración, o en aquellos pacientes que han seguido una mala evolución a pesar de un tratamiento correcto. En estos casos lo ideal es realizar la radiología de tórax en 2 proyecciones, aunque puede ser útil la práctica de una sola proyección posteroanterior. No hay que olvidar que en ocasiones la radiografía de tórax puede poner de manifiesto una lesión parenquimatosa pulmonar indicativa de tuberculo-

TABLA IV  
Actividad comparada *in vitro* de diversos antimicrobianos frente a bacterias respiratorias en América Latina

	Sensibilidad (%)		
	<i>S. pneumoniae</i>	<i>H. influenzae</i>	<i>M. catarrhalis</i>
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*	99,6	100	100
Moxifloxacino*	99,6	100	100
Telitromicina*	100	98,4	100

Datos tomados del programa Sentry<sup>43,44</sup> (234 cepas). \*Datos tomados del programa PROTEKT<sup>47</sup> (514 cepas) y de López et al<sup>48</sup>.

sis o de carcinoma bronquial en pacientes con EPOC, por lo que en pacientes que no disponen de radiografía previa la agudización puede ser una oportunidad para realizar una radiografía de control.

Los estudios serológicos sólo tienen valor epidemiológico y contribuyen a un diagnóstico retrospectivo.

#### Tasa de fracaso en las exacerbaciones y sus consecuencias

La elevada prevalencia de la EPOC y el hecho de que los pacientes con esta enfermedad presenten entre 2 y 3 exacerbaciones anuales hacen que éstas tengan una elevada repercusión social y económica. También se debe tener en cuenta la elevada tasa de fracasos en el tratamiento ambulatorio de las exacerbaciones, que oscila entre el 13 y el 25%<sup>51-57</sup>. El fracaso en el tratamiento de la agudización comporta un coste económico elevado, que viene producido por las admisiones hospitalarias, consultas y nuevos antibióticos<sup>56-58</sup>. En el momento de valorar el coste derivado de la atención a los pacientes con exacerbaciones se debe tener en cuenta, junto al coste de los fármacos utilizados, el derivado de los fracasos del tratamiento. En un estudio reciente se observó que el fracaso era responsable del 60% del coste total

TABLA V  
Factores de riesgo de mala evolución de la agudización de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (evidencia de nivel II)<sup>57</sup>

Edad > 65 años
Disnea grave
Comorbilidad significativa*
Más de 4 exacerbaciones en los últimos 12 meses
Ingreso hospitalario por exacerbación el año previo
Uso de esteroides sistémicos en los últimos 3 meses
Uso de antibióticos en los 15 días previos
Desnutrición

\*Cardiopatía, diabetes mellitus dependiente de insulina, insuficiencia renal o hepática.

de las agudizaciones<sup>58,59</sup> (evidencia de nivel II); por ello, es fácil comprender que la utilización de un tratamiento más eficaz, que consiga reducir la tasa de fracaso, probablemente va a ser una opción coste-efectiva.

Diversas características del paciente aumentan el riesgo de fracaso del tratamiento de la exacerbación<sup>51,53,55-57,60-66</sup> (evidencia de nivel II y III). Una lista de estos factores se expone en la tabla V.

El objetivo fundamental del tratamiento es conseguir la mejoría o remisión total de los síntomas. Sin embargo, diversos estudios han comprobado que la remisión de los síntomas no siempre se acompaña de la eficaz erradicación de los patógenos causantes de la exacerbación<sup>67,68</sup>. Esta persistencia de gérmenes en las vías aéreas inferiores, fundamentalmente debida a *H. influenzae*, se puede acompañar de un estímulo inflamatorio<sup>69-72</sup>, se ha visto asociada a una peor función pulmonar<sup>69</sup> y a un tiempo libre de síntomas hasta la siguiente agudización acortado<sup>68,73,74</sup> (evidencia de nivel II). 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 pacientes con similar grado de obstrucción respiratoria pero sin colonización<sup>69</sup> (evidencia de nivel II). Además, se ha observado que los pacientes que persisten colonizados tienen agudizaciones con mayor frecuencia<sup>74</sup> (evidencia de nivel II) y a mayor número de agudizaciones se acelera la pérdida de función pulmonar<sup>75</sup> (evidencia de nivel II). Además, la colonización bronquial *per se*, se ha visto asociada a un deterioro más importante de la función pulmonar en pacientes con EPOC grave<sup>76</sup>. Por estos motivos se justifica erradicar los microorganismos colonizantes en cuanto sea posible, además de conseguir el alivio de los síntomas de los pacientes<sup>77,78</sup>.

#### 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 durante 7 a 15 días<sup>79,80</sup>, el incremento en las dosis de broncodilatadores y la administración de oxígeno en caso de hipoxemia. Es importante identi-

ficar de forma temprana a los pacientes que van a precisar tratamiento hospitalario. Estos pacientes deben remitirse al centro más próximo para su atención especializada. Una lista de indicaciones para la hospitalización de pacientes con EPOC agudizada se presenta en la tabla VI<sup>3,60</sup>.

Por trabajos previos conocemos que para que una agudización se considere de probable origen bacteriano debe manifestarse con 2 o más de los síntomas descritos por Anthonisen et al<sup>11</sup>: aumento de la disnea, aumento en la producción del esputo y/o aumento en 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 infección bronquial bacteriana<sup>49</sup> (evidencia de nivel II). En este sentido, es importante mencionar que los pacientes con bronquitis aguda, es decir, las 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 presentan expectoración de tipo mucoso<sup>9,49</sup>. La mayoría de estas bronquitis agudas son de origen viral en personas jóvenes sin factores de riesgo y son autolimitadas (evidencia de nivel I)<sup>81</sup>. Sin embargo, estudios clásicos sobre el tratamiento antibiótico en las exacerbaciones han demostrado que los pacientes con obstrucción bronquial (EPOC) que presentan 2 o más de los síntomas referidos tienen un mejor curso de la exacerbación al ser tratados con antibióticos cuando se compara con placebo<sup>11,82</sup> (evidencia de nivel I). Además, un estudio reciente observó que los pacientes tratados con antibióticos presentaban una menor tasa de recaídas<sup>51</sup>. Por último, un metaanálisis demostró un efecto beneficioso significativo de los antibióticos en la tasa y en el tiempo de recuperación de las agudizaciones en comparación con el placebo<sup>83</sup>.

Para lograrlo debe seleccionarse el mejor tratamiento disponible para la infección bronquial en el paciente con EPOC. En este sentido, es importante conocer la farmacocinética y farmacodinámica de los antimicrobianos. Para los antibióticos que siguen un modelo dependiente del tiempo en la forma de ejercer sus efectos antimicrobianos y tienen un efecto postantibiótico mínimo o moderado (betalactámicos, macrólidos y oxazolidinonas), el predictor de eficacia terapéutica más útil es el tiempo que las concentraciones séricas están por encima de la CIM. Con los agentes clasificados como dependientes de la concentración que tienen un efecto postantibiótico prolongado (aminoglucósidos, fluoroquinolonas y cetólidos), las variables que se han asociado con su eficacia antibacteriana son el área englobada bajo la curva concentración-tiempo del antibiótico en relación con la CIM, o área bajo la curva inhibitoria (AUC), y la relación concentración máxima/CIM o cociente inhibitorio. El AUC engloba la concentración máxima que alcanza el antimicrobiano en el lugar de la infección y el tiempo de exposición, por lo que también puede emplearse para predecir la eficacia en antibióticos dependientes del tiempo con semivida de eliminación y efecto postantibiótico prolongados (azitromicina, tetraciclinas y estreptograminas). Una dosificación que

TABLA VI  
**Indicaciones para la hospitalización de pacientes con exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica<sup>3</sup>**

Respuesta inadecuada al tratamiento ambulatorio Incapacidad para ambular, comer o dormir debido 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
--

TABLA VII  
**Clasificación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) con los patógenos causantes de las exacerbaciones y tratamiento antibiótico ambulatorio recomendado (evidencia de nivel II)**

	FEV <sub>1</sub>	Patógenos más frecuentes	Tratamiento recomendado
EPOC leve sin factores de riesgo	> 50%	<i>H. influenzae</i> <i>M. catarrhalis</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>C. pneumoniae</i> <i>M. pneumoniae</i>	Amoxicilina-ácido clavulánico <sup>a</sup> Cefuroxima Azitromicina/claritromicina
EPOC leve con factores de riesgo <sup>b</sup>	> 50%	<i>H. influenzae</i> <i>M. catarrhalis</i> SPRP	Los anteriores más moxifloxacino/gatifloxacino/levofloxacino Telitromicina
EPOC moderada	35-50%	<i>H. influenzae</i> <i>M. catarrhalis</i> SPRP Gramentéricos	Moxifloxacino/gatifloxacino/levofloxacino Telitromicina Amoxicilina-ácido clavulánico <sup>a</sup>
EPOC grave	< 35%	<i>H. influenzae</i> SPRP Gramentéricos <i>P. aeruginosa</i>	Moxifloxacino/gatifloxacino/levofloxacino Ciprofloxacino si se sospecha <i>Pseudomonas</i> Amoxicilina-ácido clavulánico <sup>a</sup> (si alergia a quinolonas) <sup>c</sup>

SPRP: *S. pneumoniae* resistente a penicilina.

<sup>a</sup>Otros betalactámicos más inhibidor disponibles en América Latina son la ampicilina-sulbactam y la amoxicilina-sulbactam; <sup>b</sup>los factores de riesgo se detallan en la tabla V; <sup>c</sup>en ocasiones puede ser necesario el tratamiento intravenoso en pacientes con sospecha o confirmación de infección por gramnegativos, incluida *Pseudomonas*. En este caso se puede administrar piperacilina-tazobactam o imipenem o cefepima.

permita conseguir concentraciones elevadas del antibiótico, no sólo en el foco infeccioso sino en áreas normalmente colonizadas, puede impedir o retrasar el fenómeno de selección de resistencias. Esto se conseguirá más fácilmente si los antibióticos con efecto bactericida dependiente de la concentración se dosifican de forma que alcancen un cociente inhibitorio entre 8 y 10 o un AUC mayor de 100, excepto en el caso de ciertos microorganismos, como el neumococo, en el que bastaría un AUC superior a 30. Los antibióticos con efecto bactericida dependientes del tiempo deberían dosificarse con el objetivo de que sus concentraciones séricas superen la CIM del patógeno durante más del 40% del intervalo entre las dosis<sup>84</sup>.

Para establecer las guías de tratamiento dividiremos a los pacientes en 3 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 volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>), ya que en un reciente estudio multicéntrico prospectivo se observó que los pacientes con un FEV<sub>1</sub> 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 FEV<sub>1</sub> superior a 1.700 ml<sup>39</sup>.

Debido a que en diferentes ámbitos asistenciales la práctica de la espirometría no está fácilmente disponible<sup>85,86</sup>, existen otros signos del paciente que pueden orientar sobre su gravedad y van a permitir una aproximación a su clasificación. Esta serie de signos y síntomas se encuentran enumerados en la tabla VIII. Se ha considerado que los puntos de corte para EPOC moderada y grave se sitúen en una edad de 60 y 70 años, respectivamente. Estos puntos de corte son inferiores a los considerados en otros países desarrollados y se han elegido teniendo en cuenta la expectativa de vida más reducida de muchos países del área latinoamericana (evi-

TABLA VIII  
**Características clínicas de gravedad (evidencia de nivel II)**

Características	Leve	Moderada	Grave
Edad (años)	< 60	60-70	> 70
Disnea basal	Grandes esfuerzos	Medianos esfuerzos	Pequeños esfuerzos
Tabaquismo activo	No	Sí	Sí
Comorbilidad <sup>a</sup>	No	Sí	Sí
Oxígeno domiciliario	No	No	Sí
Agudizaciones el año previo	< 4	> 4	> 4
Hospitalizaciones el año previo	0	1	> 1
Uso de antibióticos en los últimos 15 días	No	Sí	Sí

<sup>a</sup>Presencia de cardiopatía isquémica, *cor pulmonale*, insuficiencia renal o hepática o diabetes mellitus dependiente de la insulina.

dencia de nivel III).

En la EPOC moderada o grave, cuando se presenta una exacerbación, el tratamiento con nuevas quinolonas con actividad frente a neumococos se justifica por la elevada probabilidad de encontrar cepas de neumococos resistentes a la penicilina (evidencia de nivel III). Estas nuevas fluoroquinolonas con actividad frente a neumococos son el levofloxacino, moxifloxacino y gatifloxacino. A pesar de que las 3 son activas frente a este germen, las CIM 90 muestran una mayor actividad intrínseca del moxifloxacino frente a *S. pneumoniae* comparado con las otras nuevas fluoroquinolonas<sup>46,87</sup>.

Se ha observado una buena sensibilidad de las bacterias al cloranfenicol y podría ser una alternativa en países o áreas en las que sea difícil la adquisición de fluoroquinolonas. Sin embargo, se debe recordar la dificultad de administrar 4 tomas diarias y los potenciales efectos adversos asociados al cloranfenicol. Por el contrario, las resistencias al cotrimoxazol son muy importantes y desaconsejan el empleo de este antimicrobiano.

TABLA IX  
**Antibióticos utilizados habitualmente para el tratamiento de las infecciones respiratorias**

Antibiótico	Dosis	Días de tratamiento
Amoxicilina-ácido clavulánico*	875/125 mg/12 h	10 días
	500/125 mg/8 h	
Cefuroxima axetil	500 mg/12 h	10 días
Claritromicina	500 mg/12 h	10 días
	Presentación OD: vez al día	
Azitromicina	500 mg el primer día, luego 250 mg/día	5 días
Telitromicina	800 mg/día	5 días
Moxifloxacino	400 mg/día	5 días
Gatifloxacino	400 mg/día	7 días
Levofloxacino	500 mg/día	7 días
Ciprofloxacino	750 mg/12 h	10-15 días

\*Otros betalactámicos más inhibidor disponibles en América Latina son la ampicilina-sulbactam y la amoxicilina-sulbactam; OD: *once daily*.

La telitromicina es un antibiótico de la nueva familia de los cetólidos con una importante actividad frente a *S. pneumoniae*, incluso resistente a la penicilina o los macrólidos; sin embargo, su actividad frente a *H. influenzae* es similar a la de la azitromicina<sup>88</sup>. Un estudio publicado demostró equivalencia frente a la amoxicilina-ácido clavulánico en el tratamiento de las agudizaciones de la bronquitis crónica<sup>89</sup>. Su indicación está justificada en pacientes con factores de riesgo para microorganismos resistentes como alternativa a las quinolonas (evidencia de nivel III). Su utilización está pendiente de aprobación por las autoridades sanitarias de diversos países como EE.UU.

En el caso de la EPOC grave con un FEV<sub>1</sub> menor del 35%, se debe tener en cuenta la posibilidad de que *P. aeruginosa* sea la causa de la agudización<sup>38,39,90</sup>. El tratamiento de elección en pacientes con factores de riesgo para *Pseudomonas*, como los que presentan bronquiectasias, supuración bronquial crónica o un cultivo de esputo anterior positivo para este germen, será el ciprofloxacino oral (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 va a ser precisa una actuación energética sobre los hábitos como el tabaquismo. En otras ocasiones resultará muy 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 carácter genético son imposibles de modificar. Existen además otras acciones preventivas de la morbilidad asociada con la EPOC como son las vacunaciones. Dentro de éstas debemos mencionar la vacuna antigripal<sup>91</sup>, que debe administrarse anualmente a los pacientes con EPOC siguiendo

do las recomendaciones y las cepas que notifica la Organización Mundial de la Salud (evidencia de nivel I). Esto es especialmente importante en 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<sup>92</sup>.

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 pacientes con EPOC. La administración de otros fármacos como vitaminas tampoco tiene un papel en la prevención de 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, lo que 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 y la frecuencia de las agudizaciones. Estudios muy recientes indican que la colonización bacteriana se relaciona con una mayor frecuencia de agudizaciones y además produce una pérdida acelerada de función pulmonar, al menos en pacientes graves. Hacen falta nuevos estudios con grupos amplios de pacientes con EPOC para confirmar este efecto de la colonización sobre estos pacientes.

No disponemos de métodos rápidos y baratos para diagnosticar la etiología bacteriana de las exacerbaciones, por lo que el tratamiento debe ser casi siempre empírico. Respecto al tratamiento, la posible etiología bacteriana de las agudizaciones leves está en entredicho. También la hipótesis que apunta a una etiología viral en pacientes leves agudizados que secundariamente se complica con sobreinfección bacteriana es interesante y exigirá el tratamiento antibiótico, aunque esta teoría aún no se ha demostrado.

Probablemente la curación clínica sea un término excesivamente ambiguo y subjetivo para valorar el resultado de la terapia antibiótica y no permita comparar la eficacia de diferentes fármacos. Se deben ensayar nuevos parámetros de eficacia del tratamiento como la calidad de vida, el tiempo libre de síntomas o 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 se responderán algunas de las preguntas que nos formulamos al enfrentarnos al paciente con una EPOC agudizada.

#### Conclusión

La EPOC es una enfermedad muy frecuente, que afecta entre un 6 y un 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 motivo más frecuente de consulta al médico por parte 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 seleccionarse teniendo en cuenta la prevalencia de gérmenes causantes, sus patrones de sensibilidad a los antibióticos y la disponibilidad en cada área geográfica. Los pacientes con bronquitis aguda y sin signos de infección bacteriana van a curar sin secuelas y sin necesidad de tratamiento antibiótico. Los pacientes con EPOC moderada-grave o con factores de riesgo de fracaso deben recibir un antibiótico de forma empírica; en este caso debe ser un fármaco activo contra los patógenos más frecuentes que no se vea afectado por los patrones de resistencia de las cepas bacterianas predominantes en cada zona.

Los objetivos del tratamiento de las exacerbaciones de la EPOC deben ser la curación clínica del mayor número de pacientes y la mejor erradicación bacteriológica posible.

#### BIBLIOGRAFÍA

- Grupo de Trabajo de la Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). Recomendaciones ALAT sobre neumonía adquirida en la comunidad. Arch Bronconeumol 2001;37:340-8.
- Grupo de Trabajo de la Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). Recomendaciones ALAT sobre exacerbación infecciosa de la EPOC. Arch Bronconeumol 2001;37:349-57.
- 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: S77-S120.
- American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:1730-54.
- Miravittles M. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. Clin Pulm Med 2002;9:191-7.
- 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;8:1398-420.
- British Thoracic Society. BTS guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 1997;52(Suppl 5):4-28.
- Barberà JA, Peces-Barba G, Agustí AGN, Izquierdo JL, Monsó E, Montemayor T, et al. Guía clínica para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Arch Bronconeumol 2001;37:297-316.
- 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(Suppl):7-23.
- Pauwels RA, Buist AS, Calverley PMA, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD) workshop summary. Am J Respir Crit Care Med 2001;163:1256-76.
- 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;156:814-8.
- Sobradillo V, Miravittles M, Gabriel R, Jiménez-Ruiz CA, Villasante C, Masa JF, et al. Geographical variations in prevalence and underdiagnosis of COPD. Results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. Chest 2000;118:981-9.
- Menezes AMB, Victoria CG, Rigatto M. Prevalence and risk factors for chronic bronchitis in Pelotas, RS, Brazil: a population-based study. Thorax 1994;49:1217-21.
- Sansores R, Pérez-Padilla JR. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Un problema mundial, un enfoque en México. México DF: Piensa Ed., 1997.
- INEGI, SSA/DGEI. Estadísticas vitales. Mortalidad, Estados Unidos Mexicanos, 1997. México DF: INEGI, SSA/DGEI, 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. November 10, 1994.
- Christopher J, Murray L, López A. Global health statistics. Harvard School of Public Health, editor. Harvard University Press. Maryland: 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.
- Department of Health and Human Services. Centers for Diseases Control. Smoking and health in the Americas. USA. Atlanta: DHHS publication n.º CDC 92-8420, 1992.
- Farías Alburquerque C, Vega Huaman R, Gamboa Aboado R, Pinillos Ashton L, Diouff MA. Plan nacional para prevención y control del tabaquismo en el Perú 2001-2005. Comisión Multisectorial Permanente de Lucha Antitabáquica-COLAT Perú. Ministerio de Salud. Organización Panamericana de Salud. Lima, 2001.
- Arango L, Luna J, Martínez G, Flores M. Tabaquismo en Guatemala. Boletín OPS 1990;2:6-9.
- Carlini EA, Galduróz JC, Noto AR, Nappo SA. I levantamento domiciliar sobre o uso de drogas psicótropicas no Brasil. CLR Balieiro. Editores Ltda: Sao Paulo, 2002.
- 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, Detels 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;149:1209-17.
- 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; 154:701-6.
- Dennis RJ, Maldonado D, Norman S, Baena E, Martínez G. Woodsmoke exposure and risk for chronic obstructive airways disease among women. Chest 1996;109:115-9.
- Luna J, Arango L. Bronquitis crónica secundaria a la exposición al humo de leña. Archivos Unidad Pulmonar. Hospital Roosevelt. Revista de Medicina Interna de Guatemala 1996;3:16-20.
- Hendrick DJ. Occupation and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Thorax 1996;51:947-55.
- 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;149:616-9.
- Hodgins P, Henneberger PK, Wang M-L, Petsonk EL. Bronchial responsiveness and five-year FEV<sub>1</sub> decline: a study in miners and nonminers. Am J Respir Crit Care Med 1998;157:1390-6.
- Sandford AJ, Weir TD, Paré PD. Genetic risk factors for chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 1997;10:1380-91.
- 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 ge-

- neral practice. *Respir Med* 1999;93:173-9.
36. 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;152:1316-20.
  37. Sethi S, Evans N, Grant BJB, Murphy T. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2002;347:465-71.
  38. Eller J, Ede A, Schaberg T, Niederman MS, Mauch H, Lode H. Infective exacerbations of chronic bronchitis. Relation between bacteriologic etiology and lung function. *Chest* 1998;113:1542-8.
  39. 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;116:40-6.
  40. Lieberman D, Lieberman D, Shmarkov O, Gelfer Y, Ben-Yaakov M, Lazarovich Z, et al. Serological evidence of *Legionella* species infection in acute exacerbation of COPD. *Eur Respir J* 2002; 19:392-7.
  41. Mogulkoc N, Karakurt S, Isalska B, Bayindir U, Celikel T, Kortzen V, et al. Acute purulent exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and *Chlamydia pneumoniae* infection. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:349-53.
  42. 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.
  43. 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.
  44. Soler T, Salamanca L, Arbo G, Molina E. Susceptibilidad *in vitro* de cepas de *Streptococcus pneumoniae* aisladas de infecciones de las vías aéreas inferiores en el Instituto Nacional del Tórax (INT). *Rev Med Chil* 2002;130:304-8.
  45. 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.
  46. Wise R, Honeybourne D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of fluoroquinolones in the respiratory tract. *Eur Respir J* 1999;14:221-9.
  47. Felmingham D. Evolving resistance patterns in community-acquired respiratory tract pathogens: first results from the PROTEKT Global Surveillance Study. *J Infect* 2002;44(Suppl A):3-10.
  48. López H, Sader H, Amabile C, Pedreira W, Muñoz Bellido JL, García Rodríguez JA, y Grupo MSP-LA. Actividad *in vitro* de moxifloxacino frente a patógenos respiratorios en Iberoamérica. *Rev Esp Quimioterap* 2002;15:325-34.
  49. Stockley RA, O'Brien C, Pye A, Hill SL. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000;117:1638-45.
  50. Murray PR, Washington JA. Microscopic and bacteriologic analysis of expectorated sputum. *Mayo Clin Proc* 1975;50:339-44.
  51. Adams SG, Melo J, Luther M, Anzueto A. Antibiotics are associated with lower relapse rates in outpatients with acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000;117:1345-52.
  52. MacFarlane JT, Colville A, Guion A, MacFarlane RM, Rose DH. Prospective study of aetiology and outcome of adult lower respiratory tract infections in the community. *Lancet* 1993;341:511-4.
  53. Ball P, Harris JM, Lowson D, Tillotson G, Wilson R. Acute infective exacerbations of chronic bronchitis. *Q J Med* 1995;88:61-8.
  54. 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;9:1590-5.
  55. Dewan NA, Rafique S, Kanwar B, Satpathy H, Ryschon K, Tillotson GS, et al. Acute exacerbation of COPD. Factors associated with poor treatment outcome. *Chest* 2000;117:662-71.
  56. Miravittles M, Murio C, Guerrero T, on behalf of the DAFNE Study Group. Factors associated with relapse after ambulatory treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. A prospective multicenter study in the community. *Eur Respir J* 2001;17:928-33.
  57. Miravittles M. El fracaso en el tratamiento de las agudizaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Factores de riesgo e importancia clínica. *Med Clin (Barc)* 2002;119:304-14.
  58. Miravittles M, Murio C, Guerrero T, Gisbert R, on behalf of the DAFNE study group. Pharmacoeconomic evaluation of acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD. *Chest* 2002;121:1449-55.
  59. Miravittles M, Murio C, Guerrero T, Gisbert R, on behalf of the DAFNE study group. Costs of chronic bronchitis and COPD. A one year follow-up study. *Chest* 2003;123:784-91.
  60. 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;152:82-6.
  61. 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;10:2794-800.
  62. Prescott E, Lange P, Vestbo J. Chronic mucus hypersecretion in COPD and death from pulmonary infection. *Eur Respir J* 1995; 8:1333-8.
  63. 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;160:1856-61.
  64. Kessler R, Faller M, Fourgaut G, Mennequier B, Weitzenblum E. Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:158-64.
  65. 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.
  66. 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;154:959-67.
  67. Wilson R, Kubin R, Ballin I, Deppermann KM, Bassaris HP, Leophonte P, et al. Five day moxifloxacin therapy compared with 7 day clarithromycin therapy for the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. *J Antimicrob Chemother* 1999;44:501-13.
  68. 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;27:730-8.
  69. 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;14:1015-22.
  70. Crooks SW, Bayley DL, Hill SL, Stockley RA. Bronchial inflammation in acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis: the role of leukotriene B<sub>4</sub>. *Eur Respir J* 2000;15:274-80.
  71. Bhowmik A, Seemungal TAR, Sapsford RJ, Wedzicha JA. Relation of sputum inflammatory markers to symptoms and lung function changes in COPD exacerbations. *Thorax* 2000;55:114-20.
  72. 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;162:947-52.
  73. 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;28:1344-5.
  74. Patel IS, Seemungal TAR, Wilks M, Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Wedzicha JA. Relationship between bacterial colonisation and the frequency, character, and severity of COPD exacerbations. *Thorax* 2002;57:759-64.
  75. Donaldson GC, Seemungal TAR, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002;57: 847-52.
  76. Wilkinson TMA, Patel IS, Wilks M, Donaldson GC, Wedzicha JA. Airway bacterial load and FEV<sub>1</sub> decline in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1090-5.
  77. Stockley RA. Role of bacteria in the pathogenesis and progression of acute and chronic lung infection. *Thorax* 1998;53:58-62.
  78. Miravittles M. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: when are bacteria important? *Eur Respir J* 2002;20(Suppl 36):9-19.

GRUPO DE TRABAJO DE LA ASOCIACIÓN LATINOAMERICANA DEL TÓRAX (ALAT).  
ACTUALIZACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES ALAT SOBRE EXACERBACIÓN INFECCIOSA DE LA EPOC

79. 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;340:1941-7.
80. Davies L, Angus RM, Calverley PMA. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 1999;354:456-60.
81. Evans AT, Husain S, Durairaj L, Sadowski LS, Charles-Damte M, Wang Y. Azithromycin for acute bronchitis: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2002;359:1648-54.
82. 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;45:138-48.
83. Saint S, Bent S, Vittinghoff E, Grady D. Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a meta-analysis. *JAMA* 1995;273:957-60.
84. Craig WA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 1998;26:1-12.
85. Miravittles M, Murio C, Guerrero T, Segú JL. Tratamiento de la bronquitis crónica y la EPOC en atención primaria. *Arch Bronconeumol* 1999;35:173-8.
86. Kesten S, Chapman KR. Physician perceptions and management of COPD. *Chest* 1993;104:254-8.
87. Miravittles M. Moxifloxacin: an antibiotic designed for use in the community. *Eur Respir Rev* 2000;10:161-9.
88. Odenholt I, Lowdin E, Cards O. Pharmacodynamics of telithromycin in vitro against respiratory tract pathogens. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:23-9.
89. Aubier M, Aldons PM, Leak A, McKeith DD, Leroy B, Rangaraju M, et al. Telithromycin is as effective as amoxicillin/calvulanate in acute exacerbations of chronic bronchitis. *Respir Med* 2002;96:862-71.
90. Soler N, Torres A, Ewig S, González J, Celis R, El-Ebiary M, et al. Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) requiring mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1498-505.
91. 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.
92. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of pneumococcal disease. Recommendations of the Advisory Committee of Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1997;46:1-24.