



Artículo especial

Documento de consenso sobre el diagnóstico y tratamiento de la infección bronquial crónica en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica



David de la Rosa Carrillo^{a,*}, José Luís López-Campos^{b,c}, Bernardino Alcázar Navarrete^d, Myriam Calle Rubio^e, Rafael Cantón Moreno^f, Juan Luis García-Rivero^g, Luís Máiz Carro^h, Casilda Olveira Fusterⁱ, Miguel Ángel Martínez-García^j y Comité Asesor del Documento[◇]

^a Servicio de Neumología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

^b Servicio de Neumología, Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Hospital Universitario Virgen del Rocío, Universidad de Sevilla, Sevilla, España

^c Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

^d Servicio de Neumología, Hospital Regional Universitario de Málaga. Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Universidad de Málaga, Málaga, España

^e Servicio de Neumología, Hospital de Alta Resolución de Loja, Loja, Granada, España

^f Servicio de Neumología, Unidad de Infección Bronquial Crónica, Fibrosis Quística y Bronquiectasias, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

^g Servicio de Neumología, Hospital Clínico San Carlos. Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, UCM, Madrid, España

^h Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal. Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), Madrid, España

ⁱ Servicio de Neumología, Hospital Comarcal de Laredo, Laredo, Cantabria, España

^j Servicio de Neumología, Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 10 de febrero de 2020

Aceptado el 1 de abril de 2020

Palabras clave:

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Infección bronquial crónica

Bronquiectasias

Tratamiento antibiótico inhalado

Macrólidos

Corticosteroides inhalados

R E S U M E N

A pesar de que es conocido que la presencia crónica de microorganismos en las vías aéreas de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en fase de estabilidad conlleva una evolución desfavorable, ninguna guía de manejo de la enfermedad establece pautas sobre cómo diagnosticar y tratar este tipo de casos.

Con la intención de orientar a los profesionales, desde la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) se ha elaborado un documento que pretende aportar respuestas clínicas sobre el manejo de pacientes con EPOC en los que se aíslan microorganismos de forma puntual o persistente. Dado que la heterogeneidad de las evidencias científicas disponibles no permite crear una Guía de Práctica Clínica, se ha elaborado un documento basado en la literatura científica existente y/o en la propia experiencia clínica que aborda tanto la definición de las diferentes situaciones clínicas como su diagnóstico y manejo. El texto ha sido consensuado entre un amplio número de neumólogos con gran experiencia clínica y científica en este ámbito. Este documento cuenta con el aval del Comité Científico de SEPAR.

© 2020 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Consensus Document on the Diagnosis and Treatment of Chronic Bronchial Infection in Chronic Obstructive Pulmonary Disease

A B S T R A C T

Although the chronic presence of microorganisms in the airways of patients with stable chronic obstructive pulmonary disease (COPD) confers a poor outcome, no recommendations have been established in disease management guidelines on how to diagnose and treat these cases.

In order to guide professionals, the Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR) has prepared a document which aims to answer questions on the clinical management of COPD patients in

Keywords:

Chronic obstructive pulmonary disease

Chronic bronchial infection

Bronchiectasis

Inhaled antibiotic treatment

Macrolides

Inhaled corticosteroids

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: david.rosa23@gmail.com (D. de la Rosa Carrillo).

◇ Los miembros del Comité Asesor se especifican en el Anexo 1.

<https://doi.org/10.1016/j.arbres.2020.04.023>

0300-2896/© 2020 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

whom microorganisms are occasionally or habitually isolated. Since the available scientific evidence is too heterogeneous to use in the creation of a clinical practice guideline, we have drawn up a document based on existing scientific literature and clinical experience, addressing the definition of different clinical situations and their diagnosis and management. The text was drawn up by consensus and approved by a large group of respiratory medicine experts with extensive clinical and scientific experience in the field, and has been endorsed by the SEPAR Scientific Committee.

© 2020 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) cursa con una inflamación bronquial crónica que altera los mecanismos de defensa locales, lo que favorece el aislamiento de microorganismos potencialmente patógenos (MPP) en los cultivos de muestras respiratorias del 8–43% de pacientes en fase de estabilidad clínica^{1,2}. Estos aislamientos son más frecuentes en pacientes más graves, exacerbadores o bronquíticos crónicos, con bronquiectasias o con bajo número de eosinófilos periféricos^{3–6}. En la [tabla 1](#) se detallan los MPP más frecuentes.

La presencia de MPP en pacientes en fase de estabilidad clínica presenta diversas consecuencias, como una mayor inflamación neutrofílica bronquial^{3,7–11}, mayor purulencia del esputo^{10,12}, pérdida progresiva del FEV₁^{8,13–15}, peor calidad de vida^{16,17}, exacerbaciones más frecuentes y más graves^{11,18,19} y mayor mortalidad^{20,21}. Probablemente se trata de una infección de bajo grado que puede contribuir a la progresión de la EPOC²².

Las evidencias científicas a este respecto presentan gran variabilidad metodológica, lo que genera controversia sobre las definiciones, el diagnóstico y el manejo de estos pacientes. Por ello, las guías de tratamiento de la EPOC establecen escasas recomendaciones al respecto^{23,24}. Sin embargo, la presencia de MPP podría tener implicaciones terapéuticas, pudiendo condicionar el uso de ciertos tratamientos como los corticosteroides inhalados (CI) o la antibioterapia. Con la intención de orientar a los clínicos, desde la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) se planteó elaborar un documento de consenso basado en la escasa literatura científica existente y en la propia experiencia de los expertos. Este documento se refiere únicamente al diagnóstico y manejo de pacientes con EPOC y el aislamiento de MPP en muestras respiratorias.

La metodología de elaboración del presente documento se detalla en el [Suplemento online 1](#).

Módulo 1. Definiciones

Dada la escasa sensibilidad del esputo y la escasa monitorización microbiológica que habitualmente se lleva a cabo, es difícil asegurar la situación microbiológica del paciente con EPOC. No existen definiciones validadas para referirnos a la presencia de MPP en la vía aérea en estos pacientes, por lo que se han consensado las siguientes definiciones:

- **Primoinfección:** el primer aislamiento de un determinado MPP en un cultivo de muestra respiratoria en fase estable de la enfermedad.
- **Infección bronquial crónica (IBC):** el crecimiento de un mismo MPP en al menos 3 cultivos en un año, separados al menos 1 mes.
- **Erradicación:** cuando no se aísla el MPP responsable de la IBC en al menos 3 cultivos consecutivos durante un año, separados al menos 1 mes.
- Si tras la erradicación se vuelve a aislar un MPP, se considerará nuevamente como una primoinfección, siempre que el paciente no estuviera recibiendo antibioterapia crónica.

- En el caso de pacientes que no se ajusten exactamente a estas definiciones, se deberá clasificar el caso en aquella que clínicamente más se le asemeje.

La [figura 1](#) muestra un resumen del manejo de los pacientes con EPOC y aislamientos puntuales o persistentes de MPP.

Módulo 2. Aspectos microbiológicos

En la actualidad, para el aislamiento de MPP en muestras respiratorias se utilizan técnicas de cultivo convencionales a pesar de sus limitaciones²⁵, ya que las técnicas moleculares, aunque muestran y permiten el estudio de la microbiota pulmonar^{26,27}, presentan un elevado coste^{28,29}.

Un caso especial es el de *Pseudomonas aeruginosa*, presente en el 3 al 20% de los pacientes estables con determinados factores de riesgo: FEV₁ < 50%, más de 3 exacerbaciones en el último año, uso crónico de corticoides orales, bronquiectasias, ingreso en cuidados intensivos y un índice BODE elevado^{5,30–33}. Confiere un fenotipo más grave de EPOC que otros MPP, con más inflamación³⁴, exacerbaciones y mortalidad^{19,35–37}.

En lo que respecta a otros microorganismos, es frecuente el aislamiento de *Aspergillus* en pacientes con determinados factores de riesgo, y se asocia a más síntomas^{38,39}. Por otro lado, en la última década han aumentado las tasas de detección de micobacterias no tuberculosas⁴⁰, que se relacionan con exacerbaciones de EPOC más frecuentes y una pérdida funcional acelerada⁴¹.

Se han consensado las siguientes pautas sobre el diagnóstico y seguimiento microbiológico de los pacientes con EPOC:

- Realizar un cultivo de esputo como parte del estudio inicial en EPOC de alto riesgo²³ y/o con expectoración mucopurulenta habitual.
- Serán válidas las muestras con > 25 leucocitos y < 25 células epiteliales por campo (grados 4–5 de Murray-Washington)⁴². En caso de muestras no válidas, se debería repetir la toma de muestras (sobre todo si hay elevada sospecha de IBC o si se ha aislado *P. aeruginosa*).
- Llevar a cabo un seguimiento microbiológico a todos los pacientes con aislamientos previos de MPP en fase de estabilidad clínica o con alguno de los criterios de la [tabla 2](#)^{18,43–45}.
- Monitorización del color del esputo, ya que se asocia con la presencia de MPP en EPOC estable^{46,47} ([fig. 2](#)).
- Se debería realizar cultivo de hongos y/o micobacterias no tuberculosas al menos una vez al año, aunque el paciente esté estable. Llevarlo a cabo asimismo en pacientes con: ≥ 2 exacerbaciones que hayan requerido esteroides sistémicos y/o antibióticos en el último año; tratamiento con CI a dosis altas; con bronquiectasias; si hay imágenes radiológicas compatibles con infección por micobacterias; antes y durante el tratamiento crónico con macrólidos (micobacterias); y si no hay mejoría clínica a pesar de tratar correctamente los MPP aislados^{38–41,48–50}.
- En los casos en los que se aísla un microorganismo considerado potencialmente no patógeno («flora mixta orofaríngea» o «flora

Tabla 1
Listado de los microorganismos aislados con mayor frecuencia en pacientes con EPOC¹²⁸⁻¹³¹

MPP	M-no-PP
<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Otros bacilos gramnegativos no fermentadores (<i>Achromobacter xylosoxidans</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>Alcaligenes faecalis</i> , <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> , <i>Pseudomonas</i> spp., ...)	<i>Streptococcus</i> del grupo <i>viridans</i> <i>Gemella morbillorum</i> <i>Neisseria</i> comensales <i>Staphylococcus epidermidis</i> y otros SCN <i>Micrococcus</i> spp. <i>Enterococcus</i> spp.
<i>Klebsiella pneumoniae</i> Otros <i>Enterobacteriales</i> (<i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella aerogenes</i> , <i>Enterobacter cloacae</i> , <i>Serratia marcescens</i> , <i>Proteus</i> spp., <i>Pseudomonas</i> spp., <i>Citrobacter</i> spp., ...)	
<i>S. aureus</i> , incluyendo SARM <i>Pasteurella multocida</i>	

MPP: microorganismos potencialmente patógenos; M-no-PP: microorganismos no potencialmente patógenos o flora habitual; SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina; SCN: estafilococo coagulasa negativa.

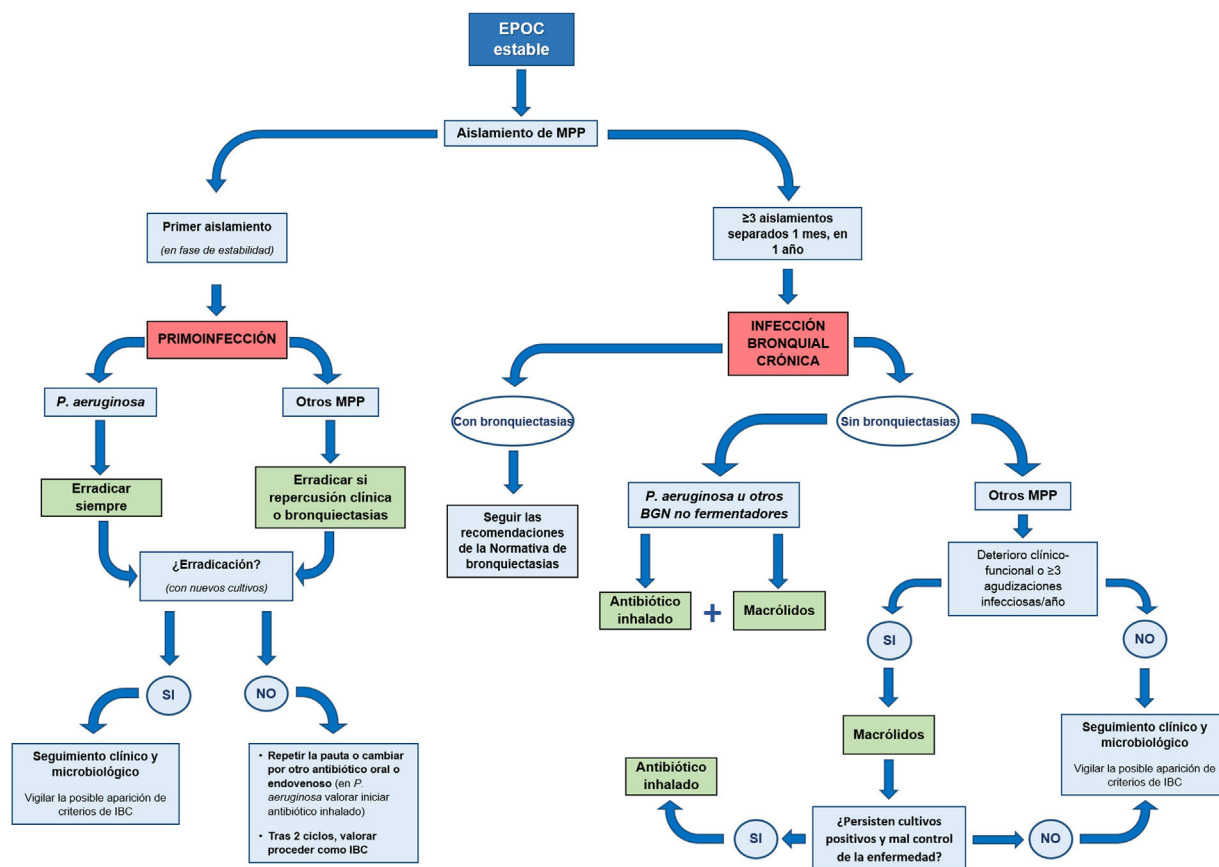


Figura 1. Diagrama resumen del manejo de los pacientes con EPOC en los que se aíslan microorganismos potencialmente patógenos. BGN: bacilos gramnegativos; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IBC: infección bronquial crónica; MPP: microorganismos potencialmente patógenos.

normal») no es necesaria ninguna actuación adicional, salvo que exista una elevada sospecha de IBC.

- Desde su recogida, el transporte y el procesamiento de las muestras deben ser inferiores a 6 h. En cualquier caso, evitar mantenerlas más de 24 h a temperatura ambiente. Es preferible su almacenamiento a 4 °C que a -20 °C⁵¹.

Módulo 3. Relación entre EPOC, infección bronquial crónica y presencia de bronquiectasias

La IBC puede contribuir a la aparición y/o progresión de bronquiectasias en pacientes con EPOC⁵². Estas se asocian con formas más graves y sintomáticas de EPOC: mayor producción y purulencia

de esputo, más comorbilidades, mayor disnea, mayor obstrucción bronquial, exacerbaciones más frecuentes y graves, mayor carga bacteriana, mayor riesgo de IBC (particularmente por *P. aeruginosa*) y mayor riesgo de mortalidad^{44,45,53-59}. Por tanto, la detección de bronquiectasias es importante, dado que puede beneficiarse de terapias específicas⁶⁰. En estos pacientes el tratamiento antibiótico es clave, ya que, aunque la erradicación es prácticamente imposible, reduce los recuentos bacterianos, disminuye las exacerbaciones y mejora la función pulmonar⁶¹. No hay evidencia de que la presencia de bronquiectasias aumente la probabilidad de aislamientos resistentes a antibióticos convencionales⁶².

Se han consensado las siguientes aseveraciones sobre la relación entre EPOC, IBC y bronquiectasias:

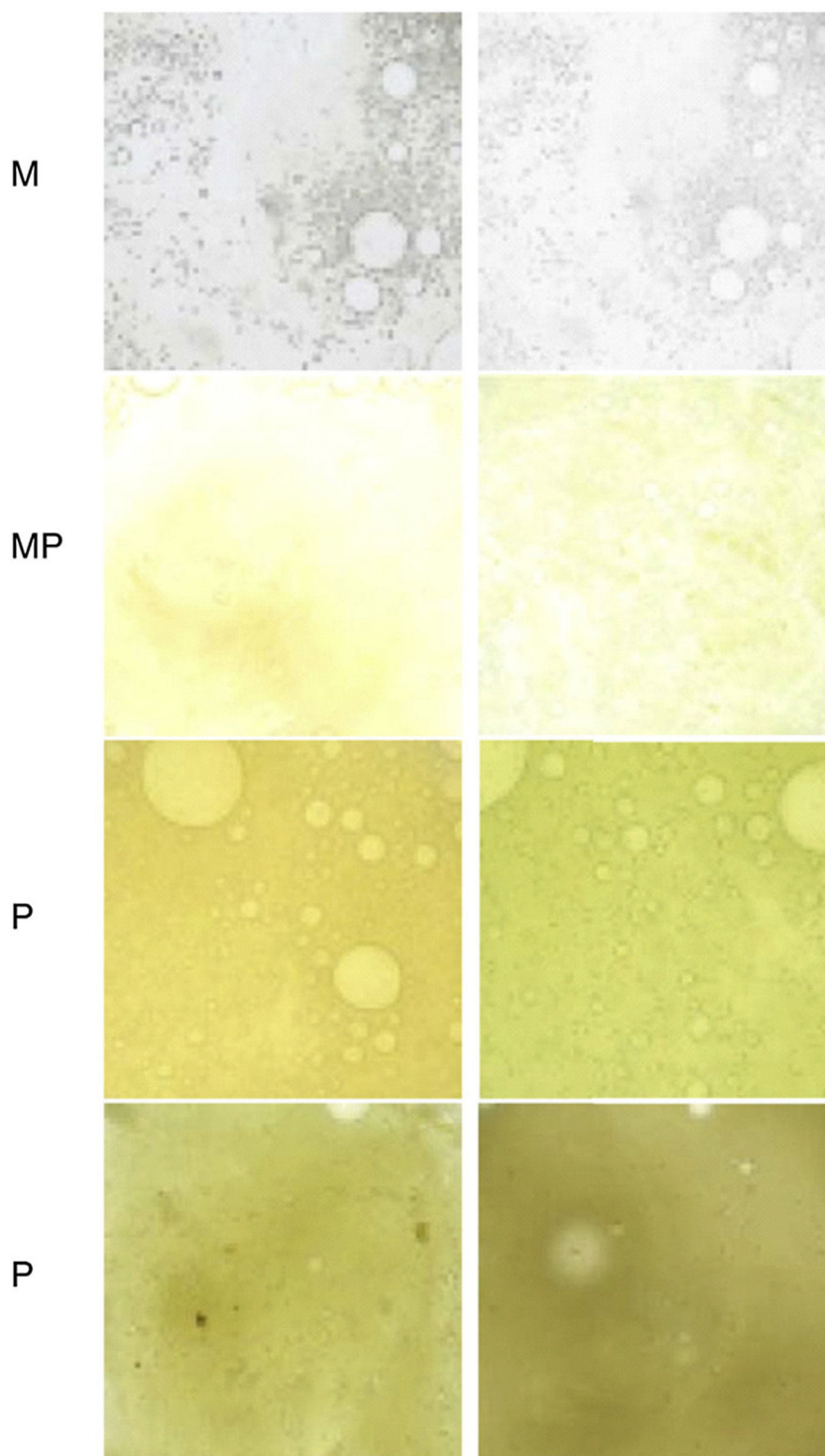


Figura 2. Escala de Murray para valorar la coloración del esputo de menor a mayor purulencia.

M: mucoso; MP: mucopurulento; P: purulento.

Fuente: reproducido con permiso de Murray et al.⁴⁷.

- Se debe llevar a cabo una tomografía computarizada de alta resolución de tórax para valorar la presencia de bronquiectasias en pacientes con determinadas características clínicas (tabla 3)⁵¹.
- Si en el paciente coexisten EPOC y bronquiectasias, se tendrán en cuenta las definiciones y pautas terapéuticas propuestas por las normativas de bronquiectasias en lo que respecta al aislamiento de MPP en cultivos de muestras respiratorias⁵¹.

- En el abordaje terapéutico de estos pacientes se deben seguir tanto las guías de tratamiento de la EPOC^{23,24} como las de bronquiectasias⁶³⁻⁶⁵.

Módulo 4. Tratamiento de la primoinfección

En los pacientes con EPOC sin bronquiectasias no existen evidencias que indiquen si hay que tratar la primoinfección, ni cuál es

Tabla 2

Criterios clínicos para decidir el tratamiento de la primoinfección por MPP distintos de *P. aeruginosa*, en pacientes con EPOC en fase de estabilidad clínica (se debe cumplir al menos uno de ellos)^a

Expectoración mucopurulenta/purulenta (3-8 de la escala de Murray) o hemoptoica habitual
Mal control de la enfermedad ^{132,133} : aumento de la disnea, aumento de la necesidad de medicación de rescate, reducción de la actividad física, aumento de la purulencia del esputo, deterioro de la puntuación del CAT
Empeoramiento progresivo de la función pulmonar
Exacerbaciones infecciosas frecuentes (≥ 2 exacerbaciones que hayan requerido tratamiento antibiótico oral o ≥ 1 que haya requerido hospitalización o tratamiento antibiótico intravenoso)

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IBC: infección bronquial crónica; MPP: microorganismos potencialmente patógenos.

^a Para ser valorables, todos estos criterios deben darse en un paciente con tratamiento óptimo a criterio del médico responsable, que incluya la prescripción farmacológica, la verificación de la técnica inhalatoria y el cumplimiento.

Tabla 3

Criterios clínicos que hacen recomendable llevar a cabo una tomografía computarizada de alta resolución de tórax en pacientes con EPOC, para valorar la presencia de bronquiectasias

EPOC de alto riesgo ²³
Exacerbaciones infecciosas frecuentes (≥ 2 exacerbaciones que hayan requerido tratamiento antibiótico oral o ≥ 1 que haya requerido hospitalización o tratamiento antibiótico intravenoso)
Expectoración mucopurulenta o purulenta habitual
Expectoración hemoptoica
Alteraciones radiológicas sugestivas de bronquiectasias
Aislamientos repetidos de MPP (o un único aislamiento de <i>P. aeruginosa</i>)
Pérdida funcional progresiva
Presencia de comorbilidades asociadas al desarrollo de bronquiectasias ⁵¹

MPP: microorganismos potencialmente patógenos.

la mejor estrategia erradicadora. Sin embargo, *P. aeruginosa* tiene tendencia a persistir, sobre todo sus cepas mucoides⁶⁶, y al igual que *Haemophilus influenzae*, tiene tendencia a formar biopelículas, lo que dificulta la acción de los antimicrobianos y favorece la persistencia del microorganismo⁶⁷⁻⁷⁰.

Se han consensuado las siguientes pautas sobre el tratamiento de la primoinfección (fig. 1):

- En la primoinfección por *P. aeruginosa* se aconseja indicar siempre tratamiento erradicador.
- En el resto de MPP, considerar realizar tratamiento erradicador en pacientes estables con bronquiectasias o al menos uno de los criterios de la tabla 2.
- La tabla 4 muestra las pautas de tratamiento erradicador de los MPP más frecuentes.
- Se aconseja constatar la erradicación con cultivos de esputo al menos 15 días tras finalizar el tratamiento. Si no se consigue la erradicación tras dos ciclos, valorar proceder como IBC (tabla 4).

Módulo 5. Tratamiento antibiótico inhalado

La terapia con antibióticos inhalados (AI) ha experimentado un incremento notable debido a sus buenos resultados en el tratamiento de la IBC en fibrosis quística⁷¹ y en bronquiectasias⁷². Alcanzan elevada concentración en el árbol bronquial y producen escasos efectos adversos sistémicos^{73,74}. No hay ensayos clínicos publicados en EPOC, pero sí algunos pequeños estudios con colistina, tobramicina y amoxicilina-ácido clavulánico, con buenos resultados y escasos efectos adversos⁷⁵⁻⁷⁹.

Se han consensuado las siguientes pautas sobre el tratamiento con AI en pacientes con EPOC e IBC (fig. 1 y tabla 4). En todos los casos se debe asegurar que el paciente está recibiendo un tratamiento correcto de la EPOC (incluyendo una correcta prescripción, técnica inhalatoria y adherencia).

- Si coexisten EPOC y bronquiectasias se seguirán las normativas de bronquiectasias en cuanto al tratamiento de la IBC con AI⁶³.
- Pautar AI en pacientes con IBC por *P. aeruginosa* u otros bacilos gramnegativos no fermentadores de especial virulencia (tabla 1).
- En pacientes con IBC por otros MPP, con deterioro clínico-funcional o frecuentes exacerbaciones infecciosas, tratar con macrólidos a largo plazo^{23,80}. Si a pesar de ello persisten cultivos positivos y un mal control de la enfermedad, iniciar AI.
- La decisión de dar un AI u otro no depende del antibiograma, sino del MPP, ya que el AI alcanza en la mucosa bronquial concentraciones muy superiores a la CMI. Hay que elegir un AI al que se conoce que es sensible la familia del MPP.
- La posología a seguir es la misma a la utilizada en bronquiectasias (tabla 5).
- Mantener el tratamiento con AI mientras que se aprecie un beneficio clínico: esputo lo menos purulento posible según la escala de colores de esputo de la figura 2 y reducción de las exacerbaciones. Valorar retirar a partir de los 6 meses en caso de estabilidad clínica y con cultivos negativos. En ese caso, realizar seguimiento microbiológico estricto, y en caso de reaparecer la IBC, tratar a largo plazo.
- Dado el posible riesgo de que condicionen alergia, broncoespasmo, disnea, tos o hemoptisis⁸¹⁻⁸³, considerar una serie de precauciones al tratar con AI, sobre todo en pacientes con EPOC más grave:
 - Educación sobre el uso y el mantenimiento de los dispositivos.
 - Inhalación previa de broncodilatadores de acción rápida.
 - Administrar la primera dosis en el medio hospitalario, ya sea en hospital de día (observación en las 2-3 h posteriores) o en una hospitalización corta (en los pacientes más graves).
 - En EPOC grave considerar el riesgo de broncoconstricción inducida por el AI. Valorar la posibilidad de realizar espirometría antes y después de la primera dosis (caída del FEV₁ $\geq 15\%$)⁸⁴. Si se constata broncoconstricción, valorar cambiar el tipo de AI, el diluyente o el volumen de nebulización.
- Valorar el riesgo de nefrotoxicidad y ototoxicidad por aminoglucósidos: evitar su uso en insuficiencia renal crónica grave, analítica semestral durante el primer año (posteriormente, anual), evaluar pérdida auditiva durante el tratamiento⁸⁵.
- En el caso de que el paciente lleve a cabo técnicas de drenaje bronquial o tratamiento con suero salino hipertónico nebulizado, estos deben preceder a los AI.

Módulo 6. Tratamiento con macrólidos a largo plazo

Los macrólidos (el más estudiado es la azitromicina) modulan la inflamación bronquial neutrofílica, interfieren en la formación de biopelículas, reducen la carga bacteriana y reducen el número de exacerbaciones⁸⁶⁻⁸⁹. Aunque la aparición de resistencias es un posible riesgo a largo plazo^{90,91}, actualmente se considera que los beneficios del este tratamiento superan a los riesgos^{23,24,90,92}.

Se han consensuado las siguientes pautas sobre el tratamiento con macrólidos en pacientes con EPOC e IBC (fig. 1):

- Iniciar tratamiento con macrólidos en pacientes estables con 3 o más exacerbaciones/año (moderadas o graves, que hayan requerido tratamiento antibiótico), a pesar del tratamiento de base correcto.
- En el caso de IBC por *P. aeruginosa* se aconseja no pautarlos en monoterapia, sino asociados a AI.
- Las dos pautas con mayor evidencia son: azitromicina 500 mg/día, tres días/semana o azitromicina 250 mg/día, cada día, durante un año. Posteriormente individualizar en función de respuesta clínica (reducción de las exacerbaciones y de la expectoración) y de la aparición de efectos secundarios.

Tabla 4
Recomendaciones de tratamiento antibiótico en pacientes con EPOC sin bronquiectasias, con aislamientos de MPP en muestras respiratorias

	<i>P. aeruginosa</i>	<i>H. influenzae</i>	<i>S. aureus</i>	SARM	BGN no fermentadores distintos de <i>P. aeruginosa</i>
Tratamiento de la primoinfección	<p><i>Primera opción:</i> Ciprofloxacino 750 mg/12 h v.o. <i>Alternativa:</i> Levofloxacino 500 mg/12 h v.o. o 750 mg/24 h v.o. <i>Duración:</i> 2-3 semanas (en función de mejoría clínica y tolerancia)</p>	<p><i>Primera opción:</i> Amoxicilina/clavulánico 875/125 mg/8 h vo <i>Alternativas:</i> Amoxicilina 1-2 g/8 h v.o. Ciprofloxacino 750 mg/12 h v.o. Azitromicina 500 mg/24 h v.o. Cefditorén 400 mg/12 h v.o. <i>Duración:</i> 10-14 días, excepto azitromicina (6 días) y cefditorén (10 días)</p>	<p><i>Primera opción:</i> Cloxacilina 500-1.000 mg/6 h v.o. <i>Alternativas:</i> Amoxicilina/clavulánico 875 mg/8 h v.o. Cotrimoxazol 160/800 mg/12 h v.o. <i>Duración:</i> 2 semanas</p>	<p><i>Primera opción:</i> Linezolid 600 mg/12 h v.o. <i>Alternativas:</i> Cotrimoxazol 160/800 mg/12 h v.o. Clindamicina 300-450 mg/6-8 h v.o. <i>Duración:</i> 2 semanas</p>	<p><i>S. maltophilia:</i> <i>Primera opción:</i> Cotrimoxazol 800/160 mg/12 h v.o. <i>Alternativa:</i> Levofloxacino 500 mg/12 h v.o. <i>A.baumannii</i> ● Imipenem 0,5-1 g/6-8 h i.v. <i>Duración:</i> 2 semanas</p>
Si no erradicación tras un primer ciclo de tratamiento	<p>Repetir la pauta Valorar tratamiento i.v. Valorar antibioterapia inhalada</p>	<p>Repetir la pauta o cambiar por otro antibiótico (v.o. o i.v.)</p>	<p>Repetir la pauta o cambiar por otro antibiótico (v.o. o i.v.)</p>	<p>Repetir la pauta o cambiar por otro antibiótico (v.o. o i.v.)</p>	<p><i>S. maltophilia:</i> ● Minociclina 200 mg inicial de carga, 100 mg/12 h v.o. o i.v. ● Colistina: 2-3 MU/8 h o 4,5 MU/12 h i.v. <i>A.baumannii</i> ● Tigeciclina: 100 mg inicial de carga, 50 mg/12 h i.v. ● Colistina 2-3 MU/8 h o 4,5 MU/12 h i.v. <i>S. maltophilia:</i> <i>Primera opción:</i> Cotrimoxazol 800/160 mg/12 h i.v. <i>Alternativa:</i> Levofloxacino 500 mg/12 h i.v. <i>A.baumannii</i> ● Imipenem 0,5-1 g/6-8 h i.v. <i>Duración:</i> 2 semanas</p>
Tratamiento de la exacerbación grave (o de un primer aislamiento detectado durante una exacerbación grave)	<p><i>Primera opción:</i> Ceftazidima 2 g/8 h i.v. + Tobramicina 5-10 mg/kg/24h i.v. <i>Alternativas:</i> Imipenem 1 g/8 h i.v. o Piperacilina/tazobactam 4 g/6-8 h i.v. o Aztreonam 2 g/8 h i.v. o Cefepime 1-2 g/8 h i.v. o Meropenem 2 g/8 h i.v. o Ciprofloxacino 400 mg/12 h i.v. o Ceftolozano/tazobactam 1-2 g/8 h i.v. o Ceftazidima-avibactam 3 g/8 h i.v. + Amikacina 15-20 mg/kg/24h i.v. o Gentamicina 5-7 mg/kg/24h i.v. <i>Duración:</i> 14-21 días (en función de mejoría clínica)</p>	<p><i>Primera opción:</i> Amoxicilina/clavulánico 1-2 g/8 h i.v. <i>Alternativa:</i> Ceftriaxona 2 g/24 h i.v. <i>Duración:</i> 10-14 días (iniciar tratamiento antibiótico i.v. y pasar a v.o. cuando la situación clínica del paciente lo permita)</p>	<p><i>Primera opción:</i> Cloxacilina 1-2 g/4-6h i.v. <i>Alternativas:</i> Amoxicilina/clavulánico 1-2 g/8 h i.v. Vancomicina (dosis ajustada por peso y función renal) <i>Duración:</i> 2 semanas</p>	<p><i>Primera opción:</i> Linezolid 600 mg/12 h i.v. <i>Alternativas:</i> Vancomicina (dosis ajustada por peso y función renal) Ceftarolina 600 mg/8 h i.v. Cefetoprol medocarilo 500 mg/8 h i.v. <i>Duración:</i> 2 semanas</p>	<p><i>S. maltophilia:</i> <i>Primera opción:</i> Cotrimoxazol 800/160 mg/12 h i.v. <i>Alternativa:</i> Levofloxacino 500 mg/12 h i.v. <i>A.baumannii</i> ● Imipenem 0,5-1 g/6-8 h i.v. <i>Duración:</i> 2 semanas</p>
Tratamiento de la IBC	<p>Iniciar antibioterapia inhalada con (por orden alfabético): ● Aztreonam lisina (solución para inhalación) ● Colistimetato de sodio (polvo seco o solución para inhalación) ● Gentamicina (formulación i.v. administrada por vía inhalada) ● Tobramicina (polvo seco o solución para inhalación) Asociar macrólidos a largo plazo</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tratamiento con macrólidos a largo plazo 2. Si no es efectivo, iniciar tratamiento antibiótico oral prolongado (o cíclico), según antibiograma 3. Si no es efectivo, iniciar antibioterapia inhalada con gentamicina (80 mg, 2 veces/día, tratamiento continuo) o cualquiera de los antibióticos específicos para inhalación empleados en la IBC por <i>P. aeruginosa</i> 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tratamiento con macrólidos a largo plazo 2. Si no es efectivo, iniciar tratamiento antibiótico oral prolongado (o cíclico), según antibiograma 3. Si no es efectivo, iniciar antibioterapia inhalada con gentamicina (80 mg, 2 veces/día, tratamiento continuo) o cualquiera de los antibióticos específicos para inhalación empleados en la IBC por <i>P. aeruginosa</i> 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tratamiento con macrólidos a largo plazo 2. Si no es efectivo, iniciar tratamiento antibiótico oral prolongado (o cíclico), según antibiograma 3. Si no es efectivo, iniciar antibioterapia inhalada con vancomicina (formulación i.v. administrada por vía inhalada), tratamiento continuo, 250 mg, 2 veces/día 	<p>Iniciar antibioterapia inhalada con colistimetato de sodio (polvo seco o solución para inhalación) Asociar macrólidos a largo plazo</p>

IBC: infección bronquial crónica; i.v.: intravenoso; v.o.: vía oral; SARM: *S. aureus* resistente a la metilicina.

Tabla 5
Antibióticos específicamente diseñados para ser inhalados disponibles en el mercado^a

	Dosis, posología	Tiempo de administración	Sistema de inhalación
Aztreonam lisina, solución para inhalación	75 mg, 3 veces al día, on/off ^b	2-3 min	Sistema de nebulización e-Flow® (Altera)
Colistimetato, polvo seco para inhalación	1.662.500 de UI, 2 veces al día, tratamiento continuo	1-2 min	Turbospin®
Colistimetato, solución para inhalación	1-2 millones de UI 2 veces al día, tratamiento continuo	Variable, dependiendo del nebulizador	Sistema de nebulización e-Flow®, Pari LC plus®
	0,5-1 millón de UI 2 veces al día, tratamiento continuo	3-6 min	I-neb AAD®
Tobramicina, polvo seco para inhalación	112 mg, 2 veces al día, on/off ^b	~ 6 min	Inhalador T-326
Tobramicina, solución para inhalación	300 mg/5 ml, 2 veces día on/off ^b	Variable, dependiendo del nebulizador	Sistema de nebulización e-Flow®, Pari LC plus®
	300 mg/4 ml, 2 veces día on/off ^b	Variable, dependiendo del nebulizador	

^a En casos excepcionales, según el tipo de microorganismo potencialmente patógeno o de su sensibilidad a antibióticos, pueden administrarse por vía nebulizada las formulaciones parenterales de algunos antibióticos: gentamicina (80 mg/12 h de forma continua), vancomicina (250 mg/12 h de forma continua) o ceftazidima (1 g/12 h de forma continua).

^b Los ciclos on/off son de 28 días.

- Debido a la distribución estacional de las exacerbaciones⁹³, se puede plantear descansar durante los meses cálidos, si hay un periodo largo de estabilidad sin exacerbaciones y escasa secreción mucosa, valorando reiniciar en otoño (o antes, si reaparecen exacerbaciones).
- Antes del inicio del tratamiento se deben llevar a cabo: electrocardiograma, análisis de función hepática, cultivo de micobacterias y valoración auditiva. Valorar repetirlos, al menos anualmente, en tratamientos prolongados. En el [Suplemento online 2](#) se detallan los requisitos y precauciones a tener en cuenta al iniciar un tratamiento a largo plazo con macrólidos.

Módulo 7. Tratamiento con corticosteroides inhalados

Los CI reducen las exacerbaciones y mejoran los síntomas y la calidad de vida de los pacientes con EPOC avanzada⁹⁴. Su uso en pacientes con EPOC, exacerbaciones bacterianas frecuentes, IBC y/o cifras bajas de eosinófilos sanguíneos se asocia a efectos adversos: alteran la respuesta inmunitaria antiviral⁹⁵, modifican la composición del microbioma⁹⁶, aumentan la carga bacteriana⁹⁷, el riesgo de infecciones de vías altas, de neumonía⁹⁸⁻¹⁰⁰ y de micobacterias no tuberculosas^{101,102}.

Se han consensado las siguientes aseveraciones sobre el tratamiento con CI en pacientes con EPOC e IBC:

- Se debe tener especial precaución con el uso de CI en pacientes con IBC⁶³.
- En caso de pautarlos, valorar hacerlo a la dosis más baja posible.
- Reevaluar la relación riesgo/beneficio de su uso en pacientes que no presenten: eosinofilia (< 100 eosinófilos/mm³ de forma habitual) o rasgos consistentes con asma concomitante²³.

Módulo 8. Otros tratamientos de mantenimiento

A pesar de su infrautilización, los programas de rehabilitación y fisioterapia respiratoria mejoran diversos resultados de salud, como síntomas bronquiales, función respiratoria, calidad de vida y riesgo de reingreso hospitalario^{103,104}. Los programas de actividad física deben ser una parte integral y complementaria de la rehabilitación respiratoria, ya que mejoran el estado físico y promueven un estilo de vida más saludable en pacientes con EPOC¹⁰⁵.

El uso prolongado de mucolíticos en EPOC podría tener beneficios clínicos en pacientes exacerbadores, sobre todo la N-acetilcisteína y la carbocisteína^{93,106-109}.

Dado el mayor riesgo de desnutrición y mayor requerimiento energético de los pacientes con EPOC, la valoración nutricional, una dieta y una nutrición adecuadas son fundamentales¹¹⁰⁻¹¹².

El uso de probióticos parece reducir la tasa de infecciones del tracto respiratorio superior¹¹³, y su potencial efecto también parece prometedora para infecciones pulmonares¹¹⁴. También pueden ayudar a evitar la diarrea y la disbiosis inducida por los antibióticos¹¹⁵⁻¹¹⁷.

Se han consensado las siguientes afirmaciones sobre otros tratamientos en pacientes con EPOC e IBC:

- Se debe prescribir un programa de rehabilitación respiratoria (que incluya educación sanitaria, fisioterapia respiratoria, entrenamiento muscular y programas de actividad física) a pacientes con expectoración habitual, grado de disnea ≥ 2 o escasa actividad física.
- El tratamiento prolongado con N-acetilcisteína o carbocisteína podrá considerarse en pacientes con EPOC con exacerbaciones frecuentes^{23,24}.
- Debe hacerse una valoración nutricional en los pacientes con EPOC e IBC que incluya al menos: evaluación del índice de masa corporal, valoración de la ingesta y evaluación longitudinal de la pérdida ponderal progresiva.
- Valorar, a criterio del médico, el posible beneficio del uso de probióticos en pacientes que precisen varios ciclos de antibióticos al año, coincidiendo con cada ciclo, para evitar las diarreas y la disbiosis intestinal.

Módulo 9. Manejo de las exacerbaciones de pacientes con EPOC e infección bronquial crónica

Las exacerbaciones de la EPOC presentan una etiología muy variada. La etiología bacteriana suele estar mediada por un aumento de la carga bacteriana bronquial¹¹⁸, la adquisición de nuevas cepas de una determinada bacteria^{119,120} o cambios en el microbioma bronquial¹²¹. No obstante, la evidencia sugiere que el MPP que coloniza la vía aérea inferior durante la fase estable se relacionará con el MPP aislado durante la exacerbación¹²².

Se han consensado las siguientes pautas sobre el manejo de las exacerbaciones en pacientes con EPOC e IBC:

- Se debería recoger siempre una muestra de esputo para cultivo al inicio de la exacerbación, antes de iniciar el tratamiento antibiótico.

Tabla 6
Información a registrar durante las visitas de seguimiento en pacientes con EPOC e infección bronquial crónica. Exploraciones complementarias recomendadas

	En cada visita	Anual	En exacerbaciones	Otras periodicidades
Datos clínicos				
<i>Síntomas y signos en fase de estabilidad:</i>				
Disnea (escala mMRC)				
Criterios clínicos de bronquitis crónica				
Volumen (semicuantitativo marcado en un recipiente graduado); color (escala de Murray ⁴⁷)				
Clínica sugestiva de asma/hiperreactividad bronquial				
Expectoración hemoptoica				
Síntomas sistémicos (fiebre, pérdida de peso, etc.)				
SatO ₂				
<i>Exacerbaciones:</i>				
Número de exacerbaciones con antibióticos y/o corticoides				
Número de ingresos por exacerbación o tratamientos antibióticos intravenosos domiciliarios				
<i>Impacto de la enfermedad:</i>				
Calidad de vida: cuestionario CAT ¹³⁴				
Gravedad: puntuación índice BODEx ¹³⁵				
Tratamientos				
<i>Tratamiento no farmacológico</i>				
Situación del tabaquismo				
Ejercicio y actividad física				
Fisioterapia				
Vacunación antigripal y antineumocócica				
<i>Tratamiento farmacológico</i>				
Cumplimentación				
Efectos adversos				
Técnica inhalatoria				
Satisfacción con los dispositivos de inhalación				
Laboratorio / microbiología				
Cultivo de esputo				
Analítica ^a				
Solicitar también cultivo de hongos y/o micobacterias una vez al año, o si sospecha clínico/radiológica, así como antes/durante el tratamiento con macrólidos a largo plazo (ver módulo 2)				
Al diagnóstico de la IBC				
Al inicio de tratamiento crónico con macrólidos o antibióticos inhalados; en el caso de los aminoglucósidos inhalados, hacer cada 6 meses				
Pruebas de función respiratoria				
Espirometría forzada				
Prueba de la marcha de 6 min				
Pletismografía/difusión				
Pruebas de imagen				
Radiografía de tórax				
Tomografía computarizada de alta resolución				
En caso de deterioro clínico, funcional y/o de la SatO ₂				
Según clínica y disponibilidad				
Al diagnóstico de la IBC (para valorar posibles bronquiectasias asociadas)				
Cada 2 años en caso de deterioro clínico-funcional rápido, hemoptisis frecuente o factores de riesgo para una mala progresión				
Para el resto de los pacientes cada 4-5 años ⁶³				
Otras exploraciones complementarias				
Electrocardiograma				
Al diagnóstico de IBC; antes de iniciar tratamiento con azitromicina a largo plazo				
Antes de iniciar y durante el tratamiento con azitromicina a largo plazo				
Hacer audiometría en caso de pérdida de audición durante el mismo				
Evaluar audición ± audiometría				

CAT: COPD assessment test; IBC: infección bronquial crónica; mMRC: modified Medical Research Council.

^a Valoración de marcadores de inflamación (proteína C reactiva), alfa1-antitripsina¹³⁶, eosinofilia, parámetros nutricionales (albúmina) o efectos adversos del tratamiento (función renal, hepática, etc.).

Tabla 7

Resumen de las recomendaciones clínicas para el manejo de los pacientes con EPOC y aislamientos de microorganismos potencialmente patógenos. Se especifica el grado de consenso alcanzado por parte del comité científico para cada una de ellas (% de revisores que han marcado cada una de las puntuaciones del 1 al 5 de la escala Likert)

	En desacuerdo (puntuación 1 o 2)	Indiferente (puntuación 3)	En acuerdo (puntuación 4 o 5)
Módulo 1. Definiciones			
Primoinfección: el primer aislamiento de un determinado MPP en un cultivo de muestra respiratoria en fase estable de la enfermedad	2,9	2,9	94,2
Infección bronquial crónica (IBC): el crecimiento de un mismo MPP en al menos 3 cultivos en un año, separados al menos 1 mes	–	2,9	97,1
Eradicación: cuando no se aísla el MPP responsable de la IBC en al menos 3 cultivos consecutivos durante un año, separados al menos 1 mes	2,9	–	97,1
Si tras la erradicación se vuelve a aislar un MPP, se considerará nuevamente como una primoinfección, siempre que el paciente no estuviera recibiendo antibioterapia crónica	–	2,9	97,1
En el caso de pacientes que no se ajusten exactamente a estas definiciones, se deberá clasificar el caso en aquella que clínicamente más se le asemeje	–	8,6	91,4
Módulo 2. Aspectos microbiológicos			
Realizar cultivo de esputo como parte del estudio inicial en EPOC de alto riesgo y/o con expectoración mucopurulenta habitual	–	–	100
Serán válidas las muestras con > 25 leucocitos y < 25 células epiteliales por campo (grados 4-5 de Murray-Washington). En caso de muestras no válidas, se debería repetir la toma de muestras (sobre todo si hay elevada sospecha de IBC o si se ha aislado <i>P. aeruginosa</i>)	–	5,8	94,2
Llevar a cabo un seguimiento microbiológico a todos los pacientes con aislamientos previos de MPP en fase de estabilidad clínica o con alguno de los criterios de la tabla 2	–	–	100
Monitorización del color del esputo, ya que se asocia con la presencia de MPP en EPOC estable (fig. 2)	–	2,9	97,1
Se debería realizar cultivo de hongos y/o micobacterias no tuberculosas al menos una vez al año, aunque el paciente esté estable. Llevarlo a cabo asimismo en pacientes con: ≥ 2 exacerbaciones que hayan requerido esteroides sistémicos y/o antibióticos en el último año; tratamiento con CI a dosis altas; con bronquiectasias; si hay imágenes radiológicas compatibles con infección por micobacterias; antes y durante el tratamiento crónico con macrólidos (micobacterias); y si no hay mejoría clínica a pesar de tratar correctamente los MPP aislados	–	2,9	97,1
En los casos en los que se aísla un microorganismo considerado potencialmente no patógeno («flora mixta orofaríngea» o «flora normal») no es necesaria ninguna actuación adicional, salvo que exista una elevada sospecha de IBC	–	2,9	97,1
Desde su recogida, el transporte y procesamiento de las muestras debe ser inferior a 6 h. En cualquier caso, evitar mantenerlas más de 24 h a temperatura ambiente. Es preferible su almacenamiento a 4 °C que a –20 °C	–	2,9	97,1
Módulo 3. Relación entre EPOC, infección bronquial crónica y presencia de bronquiectasias			
Se debe llevar a cabo una tomografía computarizada de alta resolución de tórax para valorar la presencia de bronquiectasias en pacientes con determinadas características clínicas (tabla 3)	–	–	100
Si en el paciente coexisten EPOC y bronquiectasias, se tendrán en cuenta las definiciones y pautas terapéuticas propuestas por las normativas de bronquiectasias, en lo que respecta al aislamiento de MPP en cultivos de muestras respiratorias	–	5,8	94,2
En el abordaje terapéutico de estos pacientes se deben seguir tanto las guías de tratamiento de la EPOC como las de bronquiectasias	–	2,9	97,1
Módulo 4. Tratamiento de la primoinfección			
En la primoinfección por <i>P. aeruginosa</i> se aconseja indicar siempre tratamiento erradicador	–	2,9	97,1
En el resto de MPP, considerar realizar tratamiento erradicador en pacientes estables con bronquiectasias o al menos uno de los criterios de la tabla 2	–	2,9	97,1
La tabla 4 muestra las pautas de tratamiento erradicador de los MPP más frecuentes	–	–	100
Se aconseja constatar la erradicación con cultivos de esputo al menos 15 días tras finalizar el tratamiento. Si no se consigue la erradicación tras dos ciclos, valorar proceder como IBC (tabla 4)	–	–	100
Módulo 5. Tratamiento antibiótico inhalado			
Si coexisten EPOC y bronquiectasias se seguirán las normativas de bronquiectasias en cuanto al tratamiento de la IBC con AI	2,9	–	97,1
Pautar AI en pacientes con IBC por <i>P. aeruginosa</i> u otros bacilos gramnegativos no fermentadores (tabla 1), dada su especial virulencia	2,9	–	97,1
En pacientes con IBC por otros MPP, con deterioro clínico-funcional o frecuentes exacerbaciones infecciosas, tratar con macrólidos a largo plazo. Si a pesar de ello persisten cultivos positivos y un mal control de la enfermedad, iniciar AI	2,9	2,9	94,2
La decisión de dar un AI u otro no depende del antibiograma, sino del MPP. Hay que elegir un AI al que se conoce que es sensible la familia del MPP	2,9	–	97,1
La posología a seguir es la misma a la utilizada en bronquiectasias (tabla 5)	–	–	100
Mantener el tratamiento mientras que se aprecie un beneficio clínico: esputo lo menos purulento posible según la escala de colores de esputo de la figura 2 y reducción de las exacerbaciones. Valorar retirar a partir de los 6 meses si el paciente está clínicamente estable y con cultivos negativos. En ese caso, realizar seguimiento microbiológico estricto, y en caso de reaparecer la IBC, tratar a largo plazo	–	2,9	97,1

Tabla 7 (continuación)

	En desacuerdo (puntuación 1 o 2)	Indiferente (puntuación 3)	En acuerdo (puntuación 4 o 5)
Dado el posible riesgo de que condicionen alergia, broncoespasmo, disnea, tos o hemoptisis, tener una serie de precauciones al tratar con AI: educación sobre el uso y mantenimiento de los dispositivos; inhalación previa de broncodilatadores de acción rápida; administrar la primera dosis en el medio hospitalario; en EPOC grave (FEV ₁ < 50%), considerar el riesgo de broncoconstricción inducida por el AI, valorando la posibilidad de realizar espirometría antes y después de la primera dosis (caída del FEV ₁ ≥ 15%)	–	5,8	94,2
Valorar el riesgo de nefrotoxicidad y ototoxicidad por aminoglucósidos: evitar su uso en pacientes con insuficiencia renal crónica grave, llevar a cabo analítica semestral durante el primer año (posteriormente, anual), valoración de pérdida auditiva durante el tratamiento	–	–	100
En el caso de que el paciente lleve a cabo técnicas de drenaje bronquial o tratamiento con suero salino hipertónico nebulizado, estos tratamientos deben preceder a los AI	–	–	100
Módulo 6. Tratamiento con macrólidos a largo plazo			
Iniciar tratamiento con macrólidos en pacientes estables con 3 o más exacerbaciones/año (moderadas o graves, que hayan requerido tratamiento antibiótico), a pesar del tratamiento de base correcto	2,9	5,8	91,3
En el caso de IBC por <i>P. aeruginosa</i> se aconseja no pautarlos en monoterapia, sino asociados a AI	5,8	8,5	85,7
Las dos pautas con mayor evidencia son: azitromicina 500 mg/día, tres días/semana, o azitromicina 250 mg/día, cada día, durante un año. Posteriormente individualizar en función de respuesta clínica (reducción de exacerbaciones y de la expectoración) y de la aparición de efectos secundarios	–	–	100
Debido a la distribución estacional de las exacerbaciones, se puede plantear descansar durante los meses cálidos, si hay un periodo largo de estabilidad sin exacerbaciones y escasa secreción mucosa, valorando reiniciar en otoño (o antes, si reaparecen exacerbaciones)	2,9	11,4	85,7
Antes del inicio del tratamiento se deben llevar a cabo: electrocardiograma, análisis de función hepática, cultivo de micobacterias y valoración auditiva. Valorar repetirlos, al menos anualmente, en tratamientos prolongados	–	–	100
Módulo 7. Tratamiento con corticosteroides inhalados			
Se debe tener especial precaución con el uso de CI en pacientes con IBC	–	5,8	94,2
En caso de pautarlos, valorar hacerlo a la dosis más baja posible	2,9	–	97,1
Reevaluar la relación riesgo/beneficio de su uso en pacientes que no presenten: eosinofilia (< 100 eosinófilos/mm ³ de forma habitual) o rasgos consistentes con asma concomitante	5,8	2,9	91,3
Módulo 8. Otros tratamientos de mantenimiento			
Se debe prescribir un programa de rehabilitación respiratoria (que incluya educación sanitaria, fisioterapia respiratoria, entrenamiento muscular y programas de actividad física) a pacientes con expectoración habitual, grado de disnea ≥ 2 o escasa actividad física	–	2,9	97,1
El tratamiento prolongado con N-acetil cisteína o carbocisteína podrá considerarse en pacientes con EPOC con exacerbaciones frecuentes	–	11,4	88,6
Debe hacerse una valoración nutricional en los pacientes con EPOC e IBC que incluya al menos: evaluación del índice de masa corporal, valoración de la ingesta y evaluación longitudinal de la pérdida ponderal progresiva	–	–	100
Valorar, a criterio del médico, el posible beneficio del uso de probióticos en pacientes que precisen varios ciclos de antibióticos al año, coincidiendo con cada ciclo, para evitar las diarreas y la disbiosis intestinal	–	25,7	74,3
Módulo 9. Manejo de las exacerbaciones de pacientes con EPOC e infección bronquial crónica			
Se debería recoger siempre una muestra de esputo para cultivo al inicio de la exacerbación, antes de iniciar el tratamiento antibiótico	–	2,9	97,1
La presencia de una IBC previa debería orientar al clínico a elegir el antibiótico de acuerdo con los resultados del último antibiograma (tratamiento anticipado) y los datos de sensibilidad antibiótica del centro (tabla 4)	–	–	100
Ajustar el tratamiento si el resultado del nuevo cultivo es diferente al previo o si la evolución clínica de la exacerbación es desfavorable	–	–	100
Si en una exacerbación se aísla un MPP diferente del que produce la IBC, se administrará un tratamiento antibiótico que cubra ambos MPP (tabla 4)	2,9	–	97,1
En general, en toda exacerbación de EPOC se deberían valorar factores de riesgo de que <i>P. aeruginosa</i> esté implicada en la misma	–	–	100
Tras una exacerbación con aislamiento de un MPP, siempre que sea posible, debería llevarse a cabo un cultivo de control al menos 15 días tras finalizar el tratamiento antibiótico	2,9	8,5	88,6
Módulo 10. Seguimiento de los pacientes con EPOC e infección bronquial crónica			
El seguimiento inicial tras la primoinfección está marcado por la necesidad de monitorización microbiológica (valorar erradicación, reducción de carga bacteriana, o de nuevos MPP) y clínico (reducción de síntomas y exacerbaciones)	–	–	100
El cronograma de visitas de control dependerá de la gravedad de la EPOC, de la frecuencia de exacerbaciones y de la evolución funcional. En pacientes graves (Gold D, FEV ₁ < 50% y/o insuficiencia respiratoria crónica) pueden ser necesarios controles al menos cada 3 meses, que pueden espaciarse en pacientes más leves o estables a cada 4-6 meses	–	–	100

Tabla 7 (continuación)

	En desacuerdo (puntuación 1 o 2)	Indiferente (puntuación 3)	En acuerdo (puntuación 4 o 5)
Durante los primeros 2 años tras la primoinfección se debería valorar monitorizar la situación microbiológica del paciente en cada visita, que se irán espaciando si el paciente continúa estable	5,8	11,4	82,8
Deberían obtenerse al menos 3 esputos/año y siempre que haya una exacerbación con aumento de la cantidad o purulencia del esputo, antes de iniciar el tratamiento antibiótico	5,8	14,2	80
Llevar a cabo al menos una espirometría al año para detectar los declinadores rápidos. En pacientes que inician AI, hacer una espirometría cada 3-6 meses durante el primer año. También tras una exacerbación grave o tras un cambio en el tratamiento de mantenimiento	5,8	8,5	85,7

AI: antibiótico inhalado; CI: corticosteroides inhalados; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; IBC: infección bronquial crónica; MPP: microorganismos potencialmente patógenos.

- La presencia de una IBC previa debería orientar al clínico a elegir el antibiótico de acuerdo con los resultados del último antibiograma (tratamiento anticipado) y los datos de sensibilidad antibiótica del centro (tabla 4).
- Ajustar el tratamiento si el resultado del nuevo cultivo es diferente al previo o si la evolución clínica de la exacerbación es desfavorable.
- Si en una exacerbación se aísla un MPP diferente del que produce la IBC, se administrará un tratamiento antibiótico que cubra ambos MPP (tabla 4)^{9,15,121-128}.
- En general, en toda exacerbación de EPOC se deberían valorar los factores de riesgo de que *P. aeruginosa* esté implicada en la misma.
- Tras una exacerbación con aislamiento de un MPP, siempre que sea posible debería llevarse a cabo un cultivo de control al menos 15 días tras finalizar el tratamiento antibiótico.

Módulo 10. Seguimiento de los pacientes con EPOC e infección bronquial crónica

Se han consensado las siguientes pautas de seguimiento de los pacientes con EPOC e IBC (tabla 6):

- El seguimiento inicial tras la primoinfección está marcado por la necesidad de monitorización microbiológica (valorar erradicación, reducción de carga bacteriana o de nuevos MPP) y clínica (reducción de síntomas y exacerbaciones).
- El cronograma de visitas de control dependerá de la gravedad de la EPOC, de la frecuencia de exacerbaciones y de la evolución funcional. En pacientes graves (Gold D, FEV₁ < 50% y/o insuficiencia respiratoria crónica) pueden ser necesarios controles al menos cada 3 meses, que pueden espaciarse en pacientes más leves o estables a cada 4-6 meses.
- Durante los primeros 2 años tras la primoinfección se debería valorar monitorizar la situación microbiológica del paciente en cada visita; las visitas se irán espaciando si el paciente continúa estable.
- Deberían obtenerse al menos 3 esputos/año y siempre que haya una exacerbación con aumento de la cantidad o purulencia del esputo, antes de iniciar el tratamiento antibiótico.
- Llevar a cabo al menos una espirometría al año para detectar los declinadores rápidos²⁴. En pacientes que inician AI, hacer una espirometría cada 3-6 meses durante el primer año. También tras una exacerbación grave o tras un cambio en el tratamiento de mantenimiento.

Conclusiones

El presente documento ha sido elaborado con el objetivo de aportar a los clínicos pautas sobre cómo detectar, definir y tratar a los pacientes con EPOC en los que se aíslan MPP con mayor o menor

frecuencia. Dada la escasez de publicaciones sobre el tema, se optó por llevar a cabo un texto con propuestas clínicas consensuadas entre un amplio grupo de expertos, basadas en la escasa literatura existente y en la abundante experiencia de los mismos. La tabla 7 resume todas las aseveraciones de los 10 módulos, y todas han alcanzado un amplio grado de consenso. Por todo ello, este conjunto de recomendaciones estará sujeto a una continua revisión para modificar su contenido conforme vayan apareciendo nuevas evidencias científicas.

Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Contribución de los autores al estudio

Concepción y diseño: DDRC, JLLC, MAMG.

Adquisición de datos: todos los autores.

Borrador del manuscrito y revisión crítica del contenido intelectual: todos los autores.

Aprobación definitiva de la versión que se presenta: todos los autores.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses relacionado directa o indirectamente con los contenidos del manuscrito.

Anexo 1. Comité Asesor del Documento de consenso sobre el diagnóstico y tratamiento de la infección bronquial crónica en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Francisco Javier Callejas (Hospital Universitario de Albacete); Ángela Cervera Juan (Hospital General de Valencia); Marta Palop Cervera (Hospital de Sagunto); Antonia Fuster Gomila (Hospital Son Llàtzer); Alicia Marín Tapia (Hospital Germans Trias i Pujol); Xavier Pomares Amigo (Hospital Parc Taulí); Mirian Torres González (Hospital San Pedro de Alcántara); Jacinto Hernández Borge (Hospital de Badajoz); Gerardo Pérez Chica (Hospital Ciudad de Jaén); Rocío Jimeno Galván (Hospital Punta de Europa); Rafael Golpe Gómez (Hospital Lucus Augusti); Pedro J. Marcos Rodríguez (Hospital A Coruña); Pilar Cebollero Rivas (Complejo Hospitalario de Navarra); Eva Tabernero Huguet (Hospital de Cruces); Carlos Álvarez Martínez (Hospital 12 de Octubre); Concha Prados Sánchez (Hospital La Paz); José Javier Martínez Garcerán (Hospital Santa Lucía); Carlos Peñalver Mellado (Hospital Virgen de la Arrixaca); Marta García Clemente (Hospital Central de Asturias); Juan Rodríguez López

(Hospital del Oriente de Asturias Francisco Grande Covián); Juan Marco Figueira Gonçalves (Hospital Nuestra Señora de la Candelaria); Guillermo José Pérez Mendoza (Hospital Dr. Negrín); Jesús Hernández Hernández (Hospital Nuestra Señora de Sonsoles); Carlos Amado Diago (Hospital Marqués de Valdecilla); Laura Pérez Giménez (Hospital Royo Vilanova); Virginia Moya Álvarez (Hospital Clínico Lozano Blesa); Alexandre Palou Rotger (Hospital Son Espases); Rosa Girón Moreno (Hospital La Princesa); Marina Blanco Aparicio (Hospital A Coruña); Annie Navarro Rolón (Hospital Mútua de Terrassa); Oriol Sibila (Hospital Clínic de Barcelona); Marc Miravittles Fernández (Hospital Vall d'Hebron); Juan José Soler Cataluña (Hospital Arnau de Vilanova); José Alberto Fernández Villar (Hospital Alvaro Cunqueiro); Germán Peces-Barba Romero (Hospital Fundación Jiménez Díaz).

Anexo 2. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en doi:10.1016/j.arbres.2020.04.023.

Bibliografía

- Matkovic Z, Miravittles M. Chronic bronchial infection in COPD. Is there an infective phenotype? *Respir Med*. 2013;107:10–22.
- Zakharkina T, Heinzel E, Koczulla RA, Greulich T, Rentz K, Pauling JK, et al. Analysis of the airway microbiota of healthy individuals and patients with chronic obstructive pulmonary disease by T-RFLP and clone sequencing. *PLoS One*. 2013;8:e68302.
- Kolsum U, Donaldson GC, Singh R, Barker BL, Gupta V, George L, et al. Blood and sputum eosinophils in COPD; relationship with bacterial load. *Respir Res*. 2017;18:88.
- Marin A, Garcia-Aymerich J, Sauleda J, Belda J, Millares L, García-Núñez M, et al., PAC-COPD Study Group. Effect of bronchial colonisation on airway and systemic inflammation in stable COPD. *COPD*. 2012;9:121–30.
- Soler N, Torres A, Ewig S, Gonzalez J, Celis R, El-Ebiary M, et al. Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) requiring mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157 Pt 1:1498–505.
- Leung JM, Tiew PY, Mac Aogáin M, Budden KF, Yong VF, Thomas SS, et al. The role of acute and chronic respiratory colonization and infections in the pathogenesis of COPD. *Respirology*. 2017;22:634–50.
- Sethi S, Maloney J, Grove L, Wrona C, Berenson CS. Airway inflammation and bronchial bacterial colonization in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:991–8.
- Marin A, Monsó E, García-Núñez M, Sauleda J, Noguera A, Pons J, et al. Variability and effects of bronchial colonisation in patients with moderate COPD. *Eur Respir J*. 2010;35:295–302.
- Barker BL, Haldar K, Patel H, Pavord ID, Barer MR, Brightling CE, et al. Association between pathogens detected using quantitative polymerase chain reaction with airway inflammation in COPD at stable state and exacerbations. *Chest*. 2015;147:46–55.
- Singh R, Mackay AJ, Patel AR, Garcha DS, Kowlessar BS, Brill SE, et al. Inflammatory thresholds and the species-specific effects of colonising bacteria in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res*. 2014;15:114.
- Tufvesson E, Bjermer L, Ekberg M. Patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronically colonized with *Haemophilus influenzae* during stable disease phase have increased airway inflammation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:881–9.
- Desai H, Eschberger K, Wrona C, Grove L, Agrawal A, Grant B, et al. Bacterial colonization increases daily symptoms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11:303–9.
- Wilkinson TM, Patel IS, Wilks M, Donaldson GC, Wedzicha JA. Airway bacterial load and FEV₁ decline in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:1090–5.
- Bafadhel M, Haldar K, Barker B, Patel H, Mistry V, Barer MR, et al. Airway bacteria measured by quantitative polymerase chain reaction and culture in patients with stable COPD: Relationship with neutrophilic airway inflammation, exacerbation frequency, and lung function. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:1075–83.
- Zhang M, Li Q, Zhang XY, Ding X, Zhu D, Zhou X. Relevance of lower airway bacterial colonization, airway inflammation, and pulmonary function in the stable stage of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2010;29:1487–93.
- Banerjee D, Khair OA, Honeybourne D. Impact of sputum bacteria on airway inflammation and health status in clinical stable COPD. *Eur Respir J*. 2004;23:685–91.
- Braeken DC, Houben-Wilke S, Smid DE, Rohde GG, Drijckoning JJ, Wouters EF, et al. Sputum microbiology predicts health status in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:2741–8.
- Patel IS, Seemungal TA, 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.
- Choi J, Oh JY, Lee YS, Hur GY, Lee SY, Shim JJ, et al. *Pseudomonas aeruginosa* infection increases the readmission rate of COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:3077–83.
- Almagro P, Salvadó M, Garcia-Vidal C, Rodríguez-Carballeira M, Cuchi E, Torres J, et al. *Pseudomonas aeruginosa* and mortality after hospital admission for chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*. 2012;84:36–43.
- Jacobs DM, Ochs-Balcom HM, Noyes K, Zhao J, Leung WY, Pu CY, et al. Impact of *Pseudomonas aeruginosa* isolation on mortality and outcomes in an outpatient chronic obstructive pulmonary disease cohort. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7, ofz546.
- Mammen MJ, Sethi S. COPD and the microbiome. *Respirology*. 2016;21:590–9.
- Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Spanish guidelines for management of chronic obstructive pulmonary disease (GesEPOC) 2017. Pharmacological treatment of stable phase. *Arch Bronconeumol*. 2017;53:324–35.
- Singh D, Agusti A, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, Celli BR, et al. Global strategy for the diagnosis management, and prevention of chronic obstructive lung disease: The GOLD science committee report 2019. *Eur Respir J*. 2019;53, <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00164-2019>.
- Sapru K, Hill AT. Advances in bronchiectasis. *Clin Med (Lond)*. 2019;19:230–3.
- Einarsson GG, Comer DM, McIlreavey L, Parkhill J, Ennis M, Tunney MM, et al. Community dynamics and the lower airway microbiota in stable chronic obstructive pulmonary disease, smokers and healthy non-smokers. *Thorax*. 2016;71:795–803.
- Erb-Downward JR, Thompson DL, Han MK, Freeman CM, McCloskey L, Schmidt LA, et al. Analysis of the lung microbiome in the 'healthy' smoker and in COPD. *PLoS One*. 2011;6:e16384.
- Cox MJ, Turek EM, Hennessy C, Mirza GK, James PL, Coleman M, et al. Longitudinal assessment of sputum microbiome by sequencing of the 16S rRNA gene in non-cystic fibrosis bronchiectasis patients. *PLoS One*. 2017;12:e0170622.
- Caverly LJ, Huang YJ, Sze MA. Past, present, and future research on the lung microbiome in inflammatory airway disease. *Chest*. 2019;156:376–82.
- ChestMiravittles M, Espinosa C, Fernández-Laso E, Martos JA, Maldonado JA, Gallego M. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. Study Group of Bacterial Infection in COPD. 1999;116:40–6.
- O'Donnell DE, Aaron S, Bourbeau J, Hernandez P, Marciniuk DD, Balter M, et al., Canadian Thoracic Society. Canadian Thoracic Society recommendations for management of chronic obstructive pulmonary disease – 2007 update. *Can Respir J*. 2007;14 Suppl B:5B–32B.
- Lode H, Allewelt M, Balk S, de Roux A, Mauch H, Niederman M, et al. A prediction model for bacterial etiology in acute exacerbations of COPD. *Infection*. 2007;35:143–9.
- Santos S, Marin A, Serra-Batllés J, de la Rosa D, Solanes I, Pomares X, et al. Treatment of patients with COPD and recurrent exacerbations: The role of infection and inflammation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:515–25.
- Hill AT, Campbell EJ, Hill SL, Bayley DL, Stokley RA. Association between airway bacterial load and markers of airway inflammation in patients with stable chronic bronchitis. *Am J Med*. 2000;109:288–95.
- Murphy TF. *Pseudomonas aeruginosa* in adults with chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med*. 2009;15:138–42.
- Parameswaran GI, Sethi S. *Pseudomonas* infection in chronic obstructive pulmonary disease. *Future Microbiol*. 2012;7:1129–32.
- Eklöf J, Sørensen R, Ingebrigtsen TS, Sivapalan P, Achir I, Boel JB, et al. *Pseudomonas aeruginosa* and risk of death and exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: An observational cohort study of 22053 patients. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26:227–34.
- Máiz L, Nieto R, Cantón R, Gómez G, de la Pedrosa E, Martínez-García MA. Fungi in bronchiectasis: A concise review. *Int J Mol Sci*. 2018;19, <http://dx.doi.org/10.3390/ijms19010142>.
- Bafadhel M, McKenna S, Agbetile J, Fairs A, Desai D, Mistry V, et al. *Aspergillus fumigatus* during stable state and exacerbations of COPD. *Eur Respir J*. 2014;43:64–71.
- Donohue MJ. Increasing nontuberculous mycobacteria reporting rates and species diversity identified in clinical laboratory reports. *BMC Infect Dis*. 2018;18:163.
- Huang CT, Tsai YJ, Wu HD, Wang JY, Yu CJ, Lee LN, et al. Impact of non-tuberculous mycobacteria on pulmonary function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2012;16:539–45.
- Murray PR, Washington JA. Microscopic and bacteriologic analysis of expectorated sputum. *Mayo Clin Proc*. 1975;50:339–44.
- Koo HK, Park SW, Park JW, Choi HS, Kim TH, Yoon HK, et al. Chronic cough as a novel phenotype of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:1793–801.
- Du Q, Jin J, Liu X, Sun Y. Bronchiectasis as a comorbidity of chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2016;11:e0150532.
- Ni Y, Shi G, Yu Y, Hao J, Chen T, Song H. Clinical characteristics of patients with chronic obstructive pulmonary disease with comorbid bronchiectasis: A systemic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:1465–75.

46. Miravittles M, Marín A, Monsó E, Vilà S, de la Roza C, Hervás R, et al. Colour of sputum is a marker for bacterial colonisation in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res.* 2010;11:58.
47. Murray MP, Pentland JL, Turnbull K, MacQuarrie S, Hill AT. Sputum colour: A useful clinical tool in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Eur Respir J.* 2009;34:361–4.
48. Hsieh MH, Lin CY, Wang CY, Fang YF, Lo YL, Lin SM, et al. Impact of concomitant nontuberculous mycobacteria and *Pseudomonas aeruginosa* isolates in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Infect Drug Resist.* 2018;11:1137–43.
49. Chu H, Zhao L, Xiao H, Zhang Z, Zhang J, Gui T, et al. Prevalence of nontuberculous mycobacteria in patients with bronchiectasis: A meta-analysis. *Arch Med Sci.* 2014;10:661–8.
50. Hosono Y, Kitada S, Yano Y, Mori M, Miki K, Miki M, et al. The association between erythromycin monotherapy for *Mycobacterium avium* complex lung disease and cross-resistance to clarithromycin: A retrospective case-series study. *J Infect Chemother.* 2018;24:353–7.
51. Martínez-García MA, Máiz L, Oliveira C, Girón RM, de la Rosa D, Blanco M, et al. Spanish guidelines on the evaluation and diagnosis of bronchiectasis in adults. *Arch Bronconeumol.* 2018;54:79–87.
52. Martínez-García MA, de la Rosa-Carrillo D, Soler-Cataluña JJ, Catalan-Serra P, Ballester M, Roca Vanaclocha Y, et al. Bronchial infection and temporal evolution of bronchiectasis in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Infect Dis.* 2020. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciaa069>.
53. Hurst JR, Elborn JS, de Soyza A. COPD-bronchiectasis overlap syndrome. *Eur Respir J.* 2015;45:310–3.
54. Gatheral T, Kumar N, Sansom B, Lai D, Nair A, Vlahos I, et al. COPD-related bronchiectasis; independent impact on disease course and outcomes. *COPD.* 2014;11:605–14.
55. Martínez-García MA, de la Rosa Carrillo D, Soler-Cataluña JJ, Donat-Sanz Y, Serra PC, Lerma MA, et al. Prognostic value of bronchiectasis in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187:823–31.
56. Martínez-García MA, Soler-Cataluña JJ, Donat Sanz Y, Catalán Serra P, Agramunt Lerma M, Ballestín Vicente J, et al. Factors associated with bronchiectasis in patients with COPD. *Chest.* 2011;140:1130–7.
57. Martínez-García MA, Miravittles M. Bronchiectasis in COPD patients: More than a comorbidity? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12:1401–11.
58. Crisafulli E, Guerrero M, Ielpo A, Ceccato A, Huerta A, Gabarrús A, et al. Impact of bronchiectasis on outcomes of hospitalized patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: A propensity matched analysis. *Sci Rep.* 2018;8:9236.
59. Chalmers JD, Aliberti S, Filonenko A, Shteinberg M, Goeminne PC, Hill AT, et al. Characterisation of the 'frequent exacerbator phenotype' in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;197:1410–20.
60. Jairam PM, van der Graaf Y, Lammers JW, Mali WP, de Jong PA, PROVIDI Study Group. Incidental findings on chest CT imaging are associated with increased COPD exacerbations and mortality. *Thorax.* 2015;70:725–31.
61. Zoumot Z, Wilson R. Respiratory infection in noncystic fibrosis bronchiectasis. *Curr Opin Infect Dis.* 2010;23:165–70.
62. Estirado C, Ceccato A, Guerrero M, Huerta A, Cilloniz C, Vilaró O, et al. Microorganisms resistant to conventional antimicrobials in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res.* 2018;19:s119.
63. Martínez-García MA, Máiz L, Oliveira C, Girón RM, de la Rosa D, Blanco M, et al. Spanish guidelines on treatment of bronchiectasis in adults. *Arch Bronconeumol.* 2018;54:88–98.
64. Hill AT, Sullivan AL, Chalmers JD, de Soyza A, Elborn JS, Floto RA, et al. British Thoracic Society guideline for bronchiectasis in adults. *BMJ Open Respir Res.* 2018;5:e000348.
65. Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, Aliberti S, Marshall SE, Loebinger MR, et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *Eur Respir J.* 2017;50:1700629.
66. Murphy TF, Brauer AL, Eschberger K, Lobbins P, Grove L, Cai X, et al. *Pseudomonas aeruginosa* in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177:853–60.
67. Rodrigo-Troyano A, Melo V, Marcos PJ, Laserna E, Peiro M, Suarez-Cuartin G, et al. *Pseudomonas aeruginosa* in chronic obstructive pulmonary disease patients with frequent hospitalized exacerbations: A prospective multicentre study. *Respiration.* 2018;96:417–24.
68. Cantón R, Maiz L, Escribano A, Oliveira C, Oliver A, Asensio O, et al. Spanish consensus on the prevention and treatment of *Pseudomonas aeruginosa* bronchial infections in cystic fibrosis patients. *Arch Bronconeumol.* 2015;51:140–50.
69. Finney LJ, Ritchie A, Pollard E, Johnston SL, Mallia P. Lower airway colonization and inflammatory response in COPD: A focus on *Haemophilus influenzae*. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014;9:1119–32.
70. Sriram KB, Cox AJ, Clancy RL, Slack MPE, Cripps AW. Nontypeable *Haemophilus influenzae* and chronic obstructive pulmonary disease: A review for clinicians. *Crit Rev Microbiol.* 2018;44:125–42.
71. Máiz L, Girón RM, Oliveira C, Quintana E, Lamas A, Pastor D, et al. Inhaled antibiotics for the treatment of chronic bronchopulmonary *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis: Systematic review of randomized controlled trials. *Expert Opin Pharmacother.* 2013;14:1135–49.
72. Martínez-García MA, Soler-Cataluña JJ, Catalan P. Antibióticos inhalados en el tratamiento de las bronquiectasias no debidas a fibrosis quística. *Arch Bronconeumol.* 2011;47 Suppl 3:8–13.
73. Dalhoff A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of aerosolized anti-bacterial agents in chronically infected cystic fibrosis. *Clin Microbiol Rev.* 2014;27:753.
74. Rubin BK. Aerosolized antibiotics for non-cystic fibrosis bronchiectasis. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2008;21:71–6.
75. Dal Negro R, Micheletto C, Tognella S, Visconti M, Turati C. Tobramycin nebulizer solution in severe COPD patients colonized with *Pseudomonas aeruginosa*: effects on bronchial inflammation. *Adv Ther.* 2008;25:1019–30.
76. Berlanda D, Llop JM, Manresa F, Jódar R. Outpatient treatment of *Pseudomonas aeruginosa* bronchial colonization with long-term inhaled colistin, tobramycin, or both in adults without cystic fibrosis. *Pharmacotherapy.* 2011;31:146–57.
77. Nijdam LC, Assink MD, Kuijvenhoven JC, de Saegher ME, van der Valk PD, van der Palen J, et al. Safety and tolerability of nebulized amoxicillin-clavulanic acid in patients with COPD (STONAC 1 and STONAC 2). *COPD.* 2016;13:448–54.
78. Bruguera N, Marín A, Garcia-Olive I, Radua J, Prat C, Gil M, et al. Effectiveness of treatment with nebulized colistin in patients with COPD. *Int J Chron Pulmon Dis.* 2017;12:2909–15.
79. Montón C, Prina E, Pomares X, Cugat JR, Casabella A, Oliva JC, et al. Nebulized colistin and continuous cyclic azithromycin in severe COPD patients with chronic bronchial infection due to *Pseudomonas aeruginosa*: A retrospective cohort study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2019;14:2365–73.
80. Sethi S, Jones PW, Theron MS, Miravittles M, Rubinstein E, Wedzicha JA, et al. Pulsed moxifloxacin for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: A randomized control trial. *Respir Res.* 2010;11:10.
81. Drobnic ME, Sune P, Montoro JB, Ferrer A, Orriols R. Inhaled tobramycin in non-cystic fibrosis patients with bronchiectasis and chronic bronchial infection with *Pseudomonas aeruginosa*. *Ann Pharmacother.* 2005;39:39–44.
82. Scheinberg P, Shore E. A pilot study of the safety and efficacy of tobramycin solution for inhalation in patients with severe bronchiectasis. *Chest.* 2005;127:14206.
83. Navas B, Vaquero JM, Santos F, Cobos MJ, Fernández MC, Muñoz L. Impacto clínico y evolución microbiológica tras tratamiento con tobramicina inhalada en bronquiectasias colonizadas por *Pseudomonas aeruginosa*. *Neumosis.* 2008;20:129–33.
84. Dennis BB, Rinaldi G, Housley G, Shah A, Shah OA, Loebinger MR. The utility of drug reaction assessment trials for inhaled therapies in patients with chronic lung diseases. *Respir Med.* 2018;140:122–6.
85. Ficha técnica TOBI. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/63689/63689.ft.pdf>.
86. Simpson JL, Powell H, Baines KJ, Milne D, Coxson HO, Hansbro PM, et al. The effect of azithromycin in adults with stable neutrophilic COPD: A double blind randomised, placebo controlled trial. *PLoS One.* 2014;9:e105609.
87. Uzun S, Djamin RS, Kluytmans JA, Mulder PG, van't Veer NE, Ermens AA, et al. Azithromycin maintenance treatment in patients with frequent exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COLUMBUS): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2014;2:361–8.
88. Herath SC, Normansell R, Maisey S, Poole P. Prophylactic antibiotic therapy for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;10:CD009764.
89. Naderi N, Assayag D, Mostafavi-Pour-Manshadi SM, Kaddaha Z, Joubert A, Ouellet I, et al. Long-term azithromycin therapy to reduce acute exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med.* 2018;138:129–36.
90. Albert RK, Connett J, Bailey WC, Casaburi R, Cooper JA Jr, Criner GJ, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med.* 2011;365:689–98.
91. Wang Y, Zijp TR, Bahar MA, Kocks JWH, Wilffert B, Hak E. Effects of prophylactic antibiotics on patients with stable COPD: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother.* 2018;73:3231–43.
92. Wedzicha J, Calverley P, Albert R, Anzueto A, Criner G, Hurst J, et al. Prevention of COPD exacerbations: An European Respiratory Society/American Thoracic Society (ERS/ATS) guideline. *Eur Respir J.* 2017;50:1602265.
93. Sun S, Laden F, Hart JE, Qiu H, Wang Y, Wong CM, et al. Seasonal temperature variability and emergency hospital admissions for respiratory diseases: A population-based cohort study. *Thorax.* 2018;73:951–8.
94. Kew KM, Dias S, Cates CJ. Long-acting inhaled therapy (beta-agonists, anticholinergics and steroids) for COPD: A network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014:CD010844.
95. Singanayagam A, Girkin JL, Ching YM, Marcellini A, Porter JD, et al. Corticosteroid suppression of antiviral immunity increases bacterial loads and mucus production in COPD exacerbations. *Nat Commun.* 2018;9:2229.
96. Singanayagam A, Glanville N, Cuthbertson L, Bartlett NW, Finney LJ, Turek E, et al. Inhaled corticosteroid suppression of cathelicidin drives dysbiosis and bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. *Sci Transl Med.* 2019;11. <http://dx.doi.org/10.1126/scitranslmed.aav3879>.
97. Contoli M, Pauletti A, Rossi MR, Spanevello A, Casolari P, Marcellini A, et al. Long-term effects of inhaled corticosteroids on sputum bacterial and viral loads in COPD. *Eur Respir J.* 2017;50. <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00451-2017>.
98. Kew KM, Seniukovich A. Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014:CD010115.
99. Martínez-García MA, Faner R, Oscullo G, la Rosa-Carrillo D, Soler-Cataluña JJ, Ballester M, et al. Inhaled steroids, circulating eosinophils chronic airway infection and pneumonia risk in chronic obstructive pulmonary

- disease: A network analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.201908-1550OC>.
100. Yang M, Chen H, Zhang Y, Du Y, Xu Y, Jiang P, et al. Long-term use of inhaled corticosteroids and risk of upper respiratory tract infection in chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis. *Inhal Toxicol*. 2017;29:219–26.
 101. Liu VX, Winthrop KL, Lu Y, Sharifi H, Nasiri HU, Ruoss SJ. Association between inhaled corticosteroid use and pulmonary nontuberculous mycobacterial infection. *Ann Am Thorac Soc*. 2018;15:1169–76.
 102. Brode SK, Campitelli MA, Kwong JC, Lu H, Marchand-Austin A, Gershon AS, et al. The risk of mycobacterial infections associated with inhaled corticosteroid use. *Eur Respir J*. 2017;50. <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00037-2017>.
 103. Richardson CR, Franklin B, Moy ML, Jackson EA. Advances in rehabilitation for chronic diseases: Improving health outcomes and function. *BMJ*. 2019;365:l2191.
 104. Martí JD, Muñoz G, Gimeno-Santos E, Balañá A, Vilaró J. Análisis descriptivo de la fisioterapia respiratoria en España. *Rehabilitación (Madr)*. 2016;50:160–5.
 105. Blondeel A, Demeyer H, Janssens W, Troosters T. The role of physical activity in the context of pulmonary rehabilitation. *COPD*. 2018;15:632–9.
 106. Poole P, Sathananthan K, Fortescue R. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;5:CD001287.
 107. Tse HN, Raiteri L, Wong KY, Yee KS, Ng LY, Wai KY, et al. High-dose N-acetylcysteine in stable COPD: The 1-year, double-blind, randomized, placebo-controlled HIACE study. *Chest*. 2013;144:106–18.
 108. Zheng JP, Wen FQ, Bai CX, Wan HY, Kang J, Chen P, et al. Twice daily N-acetylcysteine 600 mg for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (PANTHEON): A randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2014;2:187–94.
 109. Paone G, Lanata L, Saibene F, Toti S, Palermo P, Graziani C, et al. A prospective study of the effects of carbocysteine lysine salt on frequency of exacerbations in COPD patients treated with or without inhaled steroids. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019;23:6727–35.
 110. Scoditti E, Massaro M, Garbarino S, Toraldo DM. Role of diet in chronic obstructive pulmonary disease prevention and treatment. *Nutrients*. 2019;11. <http://dx.doi.org/10.3390/nu11061357>.
 111. Tabak C, Smit HA, Heederik D, Ocke MC, Kromhout D. Diet and chronic obstructive pulmonary disease: Independent beneficial effects of fruits, whole grains, and alcohol (the MORGEN study). *Clin Exp Allergy*. 2001;31:747–55.
 112. Romieu I, Trenga C. Diet and obstructive lung diseases. *Epidemiol Rev*. 2001;23:268–87.
 113. Hao Q, Dong BR, Wu T. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;CD006895.
 114. Alexandre Y, le Blay G, Boisramé-Gastrin S, le Gall F, Héry-Arnaud G, Gouriou S, et al. Probiotics: A new way to fight bacterial pulmonary infections? *Med Mal Infect*. 2014;44:9–17.
 115. Pattani R, Palda VA, Hwang SW, Shah PS. Probiotics for the prevention of antibiotic-associated diarrhea and *Clostridium difficile* infection among hospitalized patients: Systematic review and meta-analysis. *Open Med*. 2013;7:e56–67.
 116. Goldenberg JZ, Yap C, Lytvyn L, Lo CK, Beardsley J, Mertz D, et al. Probiotics for the prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;12:CD006095.
 117. Dietrich CG, Kottmann T, Alavi M. Commercially available probiotic drinks containing *Lactobacillus casei* DN-114001 reduce antibiotic-associated diarrhea. *World J Gastroenterol*. 2014;20:15837–44.
 118. Sethi S, Murphy TF. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2008;359:2355–65.
 119. Sethi S, Evans N, Grant BJB, Murphy TF. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2002;347:465–71.
 120. Monsó E. Microbiome in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Transl Med*. 2017;5:251.
 121. Huang YJ, Sethi S, Murphy T, Nariya S, Boushey HA, Lynch SV. Airway microbiome dynamics in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Microbiol*. 2014;52:2813–23.
 122. Garcia-Núñez M, Martí S, Puig C, Perez-Brocá V, Millares L, Santos S, et al. Bronchial microbiome PA biofilm-forming capacity and exacerbation in severe COPD patients colonized by *P. aeruginosa*. *Future Microbiol*. 2017;12:379–92.
 123. Rosell A, Monsó E, Soler N, Torres F, Angrill J, Riise G, et al. Microbiologic determinants of exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med*. 2005;165:891–7.
 124. Simpson JL. COPD is characterized by increased detection of *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* and a deficiency of *Bacillus* species. *Respirology*. 2016;21:697–704.
 125. Ghosh B, Gaike AH, Pyasi K, Brashier B, Das VV, Londhe JD, et al. Bacterial load and defective monocyte-derived macrophage bacterial phagocytosis in biomass smoke-related COPD. *Eur Respir J*. 2019;53. <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.02273-2017>.
 126. Garcha DS. Changes in prevalence and load of airway bacteria using quantitative PCR in stable and exacerbated COPD. *Thorax*. 2012;67:1075–80.
 127. Tumkaya M, Atis S, Ozge C, Delialioğlu N, Polat G, Kanik A. Relationship between airway colonization, inflammation and exacerbation frequency in COPD. *Respir Med*. 2007;101:729–37.
 128. Seo KW, Hwang SJ, Sung SJ, Kim SJ, Do GW, Hur SJ, et al. Bacteriologic analysis of expectorated sputum in patient with bronchiectasis. *Tuberc Respir Dis*. 2009;67:517–27.
 129. Rangelov K, Sethi S. Role of infections. *Clin Chest Med*. 2014;35:87–100.
 130. Wang H, Gu X, Weng Y, Xu T, Fu Z, Peng W, et al. Quantitative analysis of pathogens in the lower respiratory tract of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulm Med*. 2015;15:94.
 131. Everaerts S, Lagrou K, Dubbeldam A, Lorent N, Vermeersch K, Van Hoeyveld E, et al. Sensitization to *Aspergillus fumigatus* as a risk factor for bronchiectasis in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:2629–38.
 132. Miravittles M, Sliwinski P, Rhee CK, Costello RW, Carter V, Tan J, et al. Evaluation of criteria for clinical control in a prospective, international, multicenter study of patients with COPD. *Respir Med*. 2018;136:8–14.
 133. Soler-Cataluña JJ, Marzo M, Catalán P, Miralles C, Alcazar B, Miravittles M. Validation of clinical control in COPD as a new tool for optimizing treatment. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:3719–31.
 134. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD assessment test. *Eur Respir J*. 2009;34:648–54.
 135. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Sánchez LS, Tordera MP, Sánchez PR. Severe exacerbations and BODE index: Two independent risk factors for death in male COPD patients. *Respir Med*. 2009;103:692–9.
 136. Miravittles M, Dirksen A, Ferrarotti I, Kobizek V, Lange P, Mahadeva R, et al. European Respiratory Society statement: Diagnosis and treatment of pulmonary disease in alpha1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J*. 2017;50. <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00610-2017>.