

Etiología bacteriana de la agudización de la bronquitis crónica en atención primaria

Carles Llor^a, Josep Maria Cots^b y Amadeo Herrerás^c

^aCentro de Salud Jaume I. Tarragona. España.

^bCentro de Salud Marina. Barcelona. España. Coordinador del Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas de la Sociedad Española de Medicina de Familia.

^cMédico. Sanofi-Aventis. Barcelona. España.

OBJETIVO: Pocos estudios se han efectuado en el ámbito comunitario para conocer la prevalencia de microorganismos causantes de agudizaciones de la bronquitis crónica. El objetivo del presente estudio ha sido conocer la etiología bacteriana de la agudización de la bronquitis crónica en pacientes que no han requerido hospitalización.

PACIENTES Y MÉTODOS: Se trata de un estudio observacional, transversal y multicéntrico, efectuado en atención primaria de salud durante 2 semanas (noviembre de 2001 y enero de 2002) con un laboratorio central. Participaron 1.947 pacientes afectados de agudización leve-moderada incluidos por un total de 650 médicos de atención primaria. Todas las muestras recibidas se procesaron en un laboratorio central con tinción de Gram, examen microscópico de las muestras y cultivo bacteriano.

RESULTADOS: Entre los 1.537 cultivos de esputo recogidos, 498 presentaron buena calidad celular microscópica (32,4%). De las 498 muestras de esputo de calidad óptima analizadas, fueron positivas 246 (49,4%) y se obtuvieron 468 aislamientos. El germen más comúnmente aislado fue *Streptococcus pneumoniae*, con 163 casos (34,8%), seguido de *Moraxella catarrhalis*, con 112 (23,9%), y *Haemophilus influenzae*, con 59 (12,6%). El 1,2% de los neumococos fueron resistentes a amoxicilina y un 34,3% a los macrólidos. Los antibióticos mayormente prescritos fueron, sin embargo, los macrólidos, en el 38,3% de las ocasiones.

CONCLUSIONES: *S. pneumoniae* constituye el microorganismo bacteriano que con más frecuencia se aísla de los pacientes que sufren agudizaciones de la bronquitis crónica que pueden ser tratados ambulatoriamente.

Bacterial Etiology of Chronic Bronchitis Exacerbations Treated by Primary Care Physicians

OBJECTIVE: Few studies have been carried out to determine the prevalence of microorganisms causing exacerbations of chronic bronchitis in the community setting. The aim of the present study was to determine the bacterial etiology of chronic bronchitis exacerbations in patients not requiring hospitalization.

PATIENTS AND METHODS: This observational, cross-sectional, multicenter study was carried out at the primary care level during 2 weeks (in November 2001 and January 2002). All laboratory work was carried out at a single center. We studied 1947 patients with mild-moderate exacerbations treated by 650 primary care physicians. All the sputum samples received for centralized processing were subject to Gram staining, microscopic examination, and bacterial culture.

RESULTS: Out of 1537 cultures of sputum samples collected, 498 had good cell quality for microscopic examination (32.4%). Of the 498 good quality samples analyzed, 246 (49.4%) were positive and 468 isolates were obtained. The most commonly isolated germ was *Streptococcus pneumoniae* (163 cases, 34.8%), followed by *Moraxella catarrhalis* (112, 23.9%), and *Haemophilus influenzae* (59, 12.6%). In 1.2% of the *S. pneumoniae* isolates resistance was found to amoxicillin; resistance to macrolides was found in 34.3%. The antibiotics most commonly prescribed, however, were macrolides (38.3% of the prescriptions).

CONCLUSIONS: *S. pneumoniae* was the microorganism most frequently isolated in cases of chronic bronchitis exacerbation treatable in this outpatient setting.

Palabras clave: Bronquitis crónica. Agudización. Etiología.

Key words: Bronchitis, chronic. Acute exacerbation. Etiology.

Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y la bronquitis crónica constituyen causas importantes de morbilidad en pacientes de países desarrollados y se encuentran entre las causas más importantes de muerte

en el mundo¹. Además, las agudizaciones de la bronquitis crónica (ABC) tienen una notable influencia en el sistema sanitario, tanto en atención primaria de salud como en el medio hospitalario, pues son una causa importante de consumo de antibacterianos y de hospitalización, y también de costes indirectos debidos a aspectos relacionados con el trabajo². La implicación de la infección bacteriana en las ABC y la utilidad de los cultivos de esputo en el diagnóstico etiológico son controvertidas en el abordaje clínico de estos pacientes³. *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Moraxella*

Estudio financiado por Sanofi-Aventis.

Correspondencia: Dr. C. Llor.

Foixarda, 95. 43008 Tarragona. España.

Correo electrónico: cllor.tarte.ics@gencat.net

Recibido: 22-6-2005; aceptado para su publicación: 13-12-2005.

Ila catarrhalis representan más de la mitad de los aislamientos bacterianos de las muestras respiratorias de estos pacientes y pueden llegar incluso a suponer el 75%⁴. Otros patógenos se han implicado en las ABC, como los virus respiratorios y las bacterias atípicas⁵⁻⁸. Se ha observado que la contribución de estos organismos varía entre las series analizadas y depende mayoritariamente de la gravedad de la enfermedad obstructiva subyacente en estos pacientes⁹.

Más del 90% de los pacientes con ABC reciben tratamiento con antibióticos¹⁰, aunque el efecto de muchos antimicrobianos es incierto como resultado de la emergencia de la resistencia antibacteriana durante los últimos 15 años entre los microorganismos que con mayor frecuencia causan infecciones del tracto respiratorio. Las tasas de resistencia de *S. pneumoniae* a algunos antibacterianos han aumentado, principalmente frente a los antibióticos utilizados de forma empírica. Aunque se observa en la actualidad una elevada tasa de resistencia frente a los macrólidos^{11,12}, éstos siguen siendo antibióticos que se utilizan a menudo en el tratamiento de las infecciones respiratorias.

El objetivo principal del presente estudio es conocer la prevalencia de las bacterias respiratorias más comunes en pacientes con ABC tratados ambulatoriamente. Además, como objetivos secundarios nos planteamos conocer las tasas de resistencia de los gérmenes respiratorios a los antimicrobianos más comúnmente utilizados en atención primaria, y analizar la prescripción antibiótica dada por el profesional.

Pacientes y métodos

Se efectuó un estudio observacional de pacientes con ABC durante una semana en noviembre de 2001 y otra en enero de 2002, con la participación de 650 médicos de atención primaria distribuidos por la geografía española, con representación de todas las comunidades autónomas peninsulares (no hubo participación de Canarias, Baleares, Ceuta ni Melilla). Los médicos participantes debían reclutar consecutivamente a 3 pacientes con clínica de bronquitis crónica; es decir, historia de tos y expectoración continuada durante 3 meses en 2 años consecutivos, según los criterios de la American Thoracic Society¹³, y que además presentasen una agudización de su enfermedad, definida como un aumento de la disnea, un aumento claro de las secreciones respiratorias y/o un cambio en la apariencia del esputo, y al menos uno de los siguientes 3 criterios: aumento de la frecuencia de la tos, incremento de la gravedad de la tos y/o fiebre (> 37 °C). Se excluyó a los pacientes que habían recibido algún antibiótico en los últimos 30 días, los que presentaban sospecha de neumonía, asma bronquial, fibrosis quística o presentaban bronquiectasias post-tuberculosas o por cualquier otra enfermedad definida.

Se recogieron datos relacionados con la edad, el sexo y el consumo de tabaco, y se registró asimismo el antibiótico que había prescrito el médico participante. De cada uno de los pacientes analizados se procedía a recoger un cultivo de esputo, que se guardaba en nevera hasta el envío, que debía efectuarse en un plazo máximo de 12 h a un laboratorio central, concretamente, al Instituto Valenciano de Microbiología. Las muestras de esputo se enviaban refrigeradas mediante mensajería desde cada centro de salud al laboratorio central. Tras evaluar el aspecto macroscópico y el volumen de la muestra, los esputos se sometían a 2 lavados con solución salina fisiológica.

Se realizaron alcúotas para tinción de Gram y cultivo, y el resto de la muestra se distribuyó en 2 partes y congeló a -20 °C. La calidad microscópica de los esputos se evaluó según la proporción de células inflamatorias y células epiteliales; se consideraron aptas para estudio aquellas que mostraron menos de 10 células epiteliales y más de 25 leucocitos polimorfonucleares por campo microscópico, de acuerdo con los criterios de Murray y Washington¹⁴ y de Heineman et al¹⁵. La identificación de los aislamientos bacterianos se realizó según los métodos microbiológicos convencionales.

A fin de determinar la sensibilidad a los antimicrobianos se realizaron pruebas de microdilución para conocer la concentración mínima inhibitoria (CMI) de cada uno de los antimicrobianos testados, prueba de doble disco para conocer el fenotipo de resistencia a los macrólidos de *S. pneumoniae*, prueba para detectar la presencia de betalactamasas en *H. influenzae* y *M. catarrhalis* y pruebas para detectar los genes de resistencia a macrólidos en *S. pneumoniae*. Las pruebas de microdilución para conocer la CMI se realizaron en penicilina, amoxicilina, ácido clavulánico, cefuroxima acetilo, eritromicina, claritromicina, azitromicina, telitromicina, ciprofloxacino y levofloxacino, siguiendo las directrices de los National Committee for Clinical Laboratory Standards del año 2001 (2003 para telitromicina).

Se efectuó un análisis estadístico descriptivo de los resultados.

Resultados

Los 650 médicos de atención primaria participantes reclutaron a un total de 1.947 pacientes; de éstos, no se pudieron recoger muestras de esputo en 410 sujetos, de modo que se envió al Instituto Valenciano de Microbiología un total de 1.537 muestras de esputo (78,9%) (fig. 1).

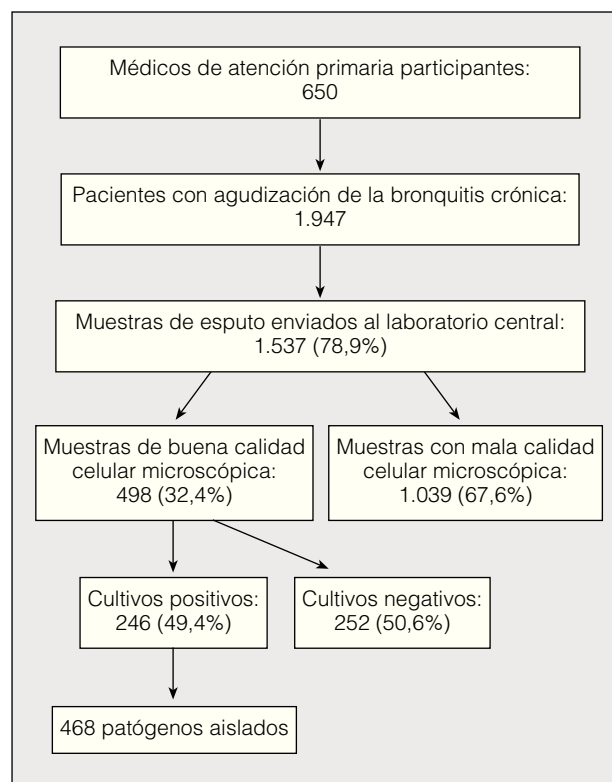


Fig. 1. Esquema general del estudio.

TABLA I
Gérmes aislados de los cultivos de esputo (n = 468)*

Germen	N (%)
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	163 (34,8)
<i>Moraxella catarrhalis</i>	112 (23,9)
<i>Haemophilus influenzae</i>	59 (12,6)
<i>Escherichia coli</i>	27 (5,7)
<i>Staphylococcus aureus</i>	25 (5,3)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	23 (4,9)
<i>Streptococcus pyogenes</i>	21 (4,4)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	12 (2,5)
Bacilos gramnegativos no fermentadores	8 (1,7)
<i>Proteus</i> spp.	7 (1,4)
<i>Enterobacter</i> spp.	6 (1,2)
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	3 (0,6)
<i>Serratia</i> spp.	1 (0,2)
<i>Providentia</i> spp.	1 (0,2)
Total	468

*Se aislaron uno o más patógenos potenciales en 246 muestras de esputo.

La edad media (\pm desviación estándar) de los 1.537 pacientes participantes fue de 60,3 \pm 16,6 años; un 67,7% eran varones y un 31,4% de ellos eran actualmente fumadores. Tuvieron buena calidad celular microscópica 498 muestras de esputo (32,4%). Las 1.039 restantes (67,6%) no se consideraron para el estudio microbiológico y, aunque en 222 de ellas (21,4%) se detectaron microorganismos, de los que *S. pneumoniae* y *M. catarrhalis* fueron los más frecuentes (el 38 y el 20%, respectivamente), no se consideraron agentes etiológicos y, por tanto, se descartaron también para los estudios de sensibilidad. De las 498 muestras de esputo de calidad óptima analizadas, se aisló flora normal en 252 casos, mientras que se aislaron uno o más patógenos respiratorios en 246 muestras de esputo (49,4%). En 168 casos se aisló un solo germen (67,5%), mientras que en el resto se aislaron 2 o más. Del total de aislamientos (n = 468), el germen más comúnmente aislado fue *S. pneumoniae* (34,8%), seguido de *M. catarrhalis* (23,9%) y *H. influenzae* (12,6%) (tabla I).

Se encontró resistencia de *S. pneumoniae* a penicilina en el 47,2% de los aislamientos, aunque la resistencia fue de alto nivel en el 2,6% de los casos. No obstante, las tasas de resistencia a amoxicilina fueron del 1,2%. El 34,3% de los aislamientos de neumococo fueron re-

sistentes a los macrólidos, sin diferencias entre eritromicina, claritromicina y azitromicina (tabla II). El 87,5% de los neumococos resistentes a los macrólidos mostraron un fenotipo constitutivo y el 12,5% fenotipo M o de eflujo; no se encontró ningún aislamiento con resistencia inducible. Se observó un 4,2% de cepas neumocócicas resistentes a levofloxacino, con una CMI de 8 μ g/ml o superior, todas ellas sensibles a penicilina y amoxicilina. La producción de betalactamasas por *H. influenzae* y *M. catarrhalis* se encontró en el 25,5 y el 82%, respectivamente, de los aislamientos clínicos. No se halló ninguna cepa de *H. influenzae* y *M. catarrhalis* resistente a la asociación de amoxicilina y ácido clavulánico. En 3 casos no se registró el tratamiento antibiótico administrado. En 12 casos no se prescribió antibiótico alguno y en los 1.342 casos restantes se administró algún tratamiento antibiótico (un 99,1% de los casos); los macrólidos fueron el grupo antibacteriano más prescrito, en 518 exacerbaciones (el 38,3% de los casos), seguidos de la asociación de amoxicilina y ácido clavulánico, con 401 (29,6%) (tabla III).

Discusión

Antes de discutir los resultados de este estudio es fundamental tener en cuenta sus limitaciones. Se trata de un estudio multicéntrico efectuado en centros de atención primaria peninsulares y en pacientes con diagnóstico clínico de bronquitis crónica, no en pacientes con EPOC, ya que no se pedía la realización de una espirometría. Es importante tener esto en cuenta ya que no todos los pacientes con bronquitis crónica presentan obstrucción al flujo aéreo y, en ausencia de esta limitación, la agudización suele ser de menor gravedad. Otra limitación del estudio es la propia definición de exacerbación utilizada. Se consideraron sólo aquellos individuos con clínica de bronquitis crónica que tuvieran concomitantemente aumento de la disnea y al menos uno de los 2 criterios siguientes: aumento del volumen de expectoración o cambio de coloración del esputo; además, debían cumplir uno de los criterios siguientes: aumento de la frecuencia de tos, mayor gravedad de ésta, o bien fiebre. Todos los pacientes reclutados presentaban en efecto 2 o más de los criterios de Anthonisen et al¹⁶ y, por lo

TABLA II
Prevalencia de resistencias de *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *M. catarrhalis* frente a diversos antimicrobianos

Antimicrobianos	<i>S. pneumoniae</i>	<i>H. influenzae</i>		<i>M. catarrhalis</i>	
		BL +	BL -	BL -	BL-
Penicilina	47,2 ^a	NC	NC	NC	NC
Amoxicilina	1,2	NC	NC	NC	NC
Amoxicilina + ácido clavulánico	1,2	0	0	0	0
Cefuroxima acetilo	13,6	0	0	0	0
Eritromicina	34,3	NC	NC	NC	NC
Claritromicina	33,1	0,6	0,6	0	0
Azitromicina	33,1	0	0	0	0
Telitromicina	0	0	0	0	0
Levofloxacino	4,2	0	0	0	0
Ciprofloxacino	NC	0	0	0	0

BL: betalactamasas; NC: no existen criterios de puntos de corte de sensibilidad-resistencia en el National Committee for Clinical Laboratory Standards de 2001.

^aResistencia intermedia (0,12-1 μ g/ml): 44,6%; alta resistencia (\geq 2 μ g/ml): 2,6%.

TABLA III
Tratamiento antimicrobiano empírico prescrito

Antibacterianos	N (%)
Macrólidos	518 (38,3)
Amoxicilina y ácido clavulánico	401 (29,6)
Fluoroquinolona	228 (16,8)
Cefalosporinas orales	140 (10,3)
Amoxicilina	33 (2,4)
Otros antimicrobianos*	22 (1,7)
No antimicrobianos	12 (0,9)
Total	1.354

*Incluye cefalosporinas parenterales, tetraciclinas, asociación de macrólido y betalactámico y asociaciones de macrólido y fluoroquinolona.

tanto, eran tributarios de tratamiento antimicrobiano; de ahí que no nos extraña que el 99,1% de los pacientes lo recibieran. Se pedía que tuvieran más tos o bien fiebre. Aunque los porcentajes de cada uno de ellos no están disponibles en el presente trabajo, es lógico pensar que la mayoría de estos pacientes presentarían lo primero. Aunque se pidió a todos los investigadores que excluyeran a los pacientes con sospecha de proceso neumónico, no puede descartarse que se incluyera alguna neumonía por el hecho de que algunos pacientes podían presentar fiebre. De todas formas, debido a la propia definición de fiebre tenida en cuenta en este trabajo (presencia de una temperatura axilar mayor de 37 °C) y al hecho de que se indicó a los investigadores que excluyeran a los pacientes dudosos, la posibilidad de haber incluido alguna neumonía es francamente marginal. Este hecho es fundamental, ya que en este trabajo el germen más frecuentemente aislado fue el neumococo. Además, la fiebre elevada en la ABC, una vez descartado el proceso neumónico, es más indicativa de infección vírica¹⁷.

Otra limitación a tener en cuenta es la escasa rentabilidad de las muestras enviadas. Se descartó a 410 pacientes porque no se recogió muestra de ellos; de ahí que el análisis efectuado en este estudio se base en 1.537 pacientes. El hecho de que el trabajo se llevara a cabo en las consultas de atención primaria puede explicar por qué sólo un 32,4% de las muestras enviadas cumplía criterios para ser consideradas procedentes de las vías respiratorias bajas y el 67,6% restante tuviera un aspecto mucosal. Este porcentaje tan bajo de buena calidad microbiológica no nos sorprende, ya que en condiciones normales no se efectúan cultivos de esputo en el medio extrahospitalario, salvo en situaciones muy concretas. La rentabilidad es naturalmente mayor en el medio hospitalario, ya que los profesionales están más preparados y acostumbrados a recoger este tipo de muestra. A pesar de ello, prácticamente la mitad de las muestras de esputo enviadas por los médicos de atención primaria que cumplían los criterios de calidad establecidos por las normativas internacionales fueron positivas, al igual que sucede en otras publicaciones^{6,18,19}. Curiosamente, en nuestro estudio, en un tercio aproximadamente de las muestras positivas se aislaron 2 o más gérmenes. Este porcentaje es ligeramente superior al observado en otras series^{8,9,20}, aunque parecido al comunicado por Soler et al²¹ en pacientes hospitalarios

con enfermedad grave. Durante los últimos años algunos estudios han demostrado la relación entre la agudización y el aumento del número de unidades formadoras de colonias bacterianas^{6,21}, la adquisición de nuevas cepas bacterianas²² y el aumento de la inflamación bronquial debida a la presencia bacteriana²³, lo que apoya la etiología bacteriana de algunas o de la mayor parte de las ABC. Estudios que han analizado con detalle la microbiología de la exacerbación de la bronquitis crónica han implicado una o más bacterias en la etiología de más de la mitad de los episodios²⁴. Cuando se utilizan técnicas diagnósticas invasivas y sofisticadas, como el cepillado protegido del árbol traqueobronquial por vía endoscópica, pueden aislarse gérmenes potencialmente patógenos en alrededor del 65% de las exacerbaciones⁶. Teniendo en cuenta que en condiciones estables entre el 29 y el 35% de estos pacientes están crónicamente colonizados por bacterias^{6,25}, cabe concluir que sólo se identifican nuevas bacterias en el 30-35% de las agudizaciones. Además, la colonización bacteriana residual después del tratamiento antibacteriano de la agudización influye en la frecuencia y gravedad de las agudizaciones posteriores²⁶.

En nuestro estudio, las bacterias que más frecuentemente se aislaron de los cultivos de esputo remitidos por los médicos de atención primaria fueron *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis* y *H. influenzae*, por este orden, que representaron entre las 3 el 71,3% de los aislamientos bacterianos. *S. pneumoniae* fue el microorganismo aislado con mayor frecuencia, en lugar de *H. influenzae*. Esto representa una diferencia con respecto a otros estudios donde *H. influenzae* es el agente bacteriano más común^{3,6,25,27}. Viejo et al²⁸ observaron un 39% de prevalencia de *Haemophilus* en un estudio efectuado en diversos hospitales del norte de España. Este hecho puede deberse a la menor gravedad de la enfermedad respiratoria en nuestro grupo de pacientes, ya que todos eran pacientes con criterios clínicos de bronquitis crónica que tenían agudizaciones que podían tratarse ambulatoriamente. Se sabe que la frecuencia de aislamiento de patógenos es mayor entre los pacientes con un estadio más grave de la enfermedad pulmonar y entre aquellos que siguen fumando. Eller et al⁸ aislaron más enterobacterias y *Pseudomonas aeruginosa* en las agudizaciones de la EPOC grave y más neumococos y *H. influenzae* en pacientes menos graves. En otras investigaciones, los bacilos gramnegativos, que habitualmente no forman parte de la flora respiratoria, como *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens* y *P. aeruginosa*, se han aislado en el esputo o en muestras broncoscópicas de las exacerbaciones que requerían ventilación mecánica o con enfermedad avanzada, con un volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) menor del 50% del teórico²¹. En un estudio de 40 pacientes con EPOC estable de diversos grados de gravedad se observó que la tasa de portadores de bacilos gramnegativos en la orofaringe aumentaba con la gravedad de la alteración respiratoria subyacente; fue nula en la leve, del 7,7% en la moderada y del 29,4% en pacientes con un FEV₁ menor del 50%²⁹. Zalacaín et al³⁰ observaron que un 40% de sus 88 pacientes con EPOC estable, con un

FEV₁ medio del 55%, estaban colonizados y que en la mayor parte de los casos el germen responsable era *H. influenzae*. Además, encontraron que la obstrucción bronquial grave suponía un riesgo relativo de colonización de 5,1 respecto a la obstrucción leve. En la misma línea, Monsó et al³¹ hallaron colonización solamente en el 22% de sus pacientes, probablemente debido a que eran pacientes más leves, ya que presentaban un FEV₁ medio del 74%. Quizás el mayor exponente en nuestro país es el trabajo de Miravittles et al⁹, quienes observaron en pacientes con EPOC grave un riesgo 6 veces superior de sufrir una agudización causada por *H. influenzae* o *P. aeruginosa* respecto de aquellos con un FEV₁ mayor del 50%. En este trabajo, al igual que en el nuestro, tanto *S. pneumoniae* como *M. catarrhalis* eran más prevalentes que *H. influenzae* entre los pacientes con FEV₁ mayor del 50%. De igual forma, Eller et al⁸ aislaron entre los pacientes con exacerbación de EPOC leve-moderada preferentemente neumococos en lugar de *Haemophilus*, al igual que en el presente trabajo.

En cuanto a las tasas de resistencia observadas en el presente estudio, un dato muy interesante aportado lo constituye la actividad de la amoxicilina frente al neumococo, cuya tasa de resistencia ha sido del 1,2%, cifra significativamente menor a la de otros estudios publicados en nuestro país^{11,12}. De forma similar, la tasa de alta resistencia frente a penicilina fue muy baja en nuestro estudio. En cambio, se observaron elevados porcentajes de resistencia de *S. pneumoniae* frente a los distintos antimicrobianos, excepto penicilina, la mostraron los macrólidos, sin diferencias entre la eritromicina, claritromicina y azitromicina. Un dato inquietante, sin embargo, es el hallazgo de un 4,2% de cepas de neumococo resistentes a levofloxacino. Este hallazgo confirmaría la tendencia observada en nuestro país al incremento de las tasas de resistencia de *S. pneumoniae* a las denominadas fluoroquinolonas respiratorias.

Aunque en este estudio —y ésta es otra de sus limitaciones— no evaluamos la eficacia clínica y bacteriológica del tratamiento antibiótico prescrito empíricamente, consideramos importante analizar su adecuación en relación con las tasas de resistencia de *S. pneumoniae* encontradas a los distintos antibióticos. Aunque los gérmenes atípicos y los virus también pueden estar implicados en las ABC³², el tratamiento antibiótico debe prescribirse tomando en consideración sobre todo los 3 microorganismos más frecuentes, *M. catarrhalis*, *H. influenzae* y *S. pneumoniae*, y en especial la posibilidad de resistencia del neumococo frente a los macrólidos. En este sentido puede considerarse excesivo el 38,3% de los pacientes tratados con estos antibióticos, y se ha visto un mayor coste por riesgo de fracasos cuando se utilizan estos antibióticos³³; en cambio, menos del 30% de los casos fueron tratados con la asociación de amoxicilina y ácido clavulánico, antibacteriano considerado de elección en estos pacientes de acuerdo con las guías existentes³⁴⁻³⁷. Otro dato preocupante desde el punto de vista terapéutico ha sido el casi 17% de pacientes tratados con fluoroquinolonas, cifra que nos parece excesiva teniendo en cuenta que se trataba de pacientes con exacerbación leve o moderada de su bronquitis crónica.

En conclusión, es importante que el médico de atención primaria conozca la etiología más frecuente en la exacerbación de una bronquitis crónica/EPOC en el medio comunitario y las tasas de resistencia de los gérmenes que se aíslan en los pacientes no hospitalizados para saber qué antimicrobiano hay que recomendar en estos episodios. El antimicrobiano debe cubrir necesariamente el mayor número de cepas de neumococo, por lo que los macrólidos, que cuentan hoy día con aproximadamente un 35% de resistencias de este microorganismo, no deberían recomendarse.

Agradecimientos

A todos los médicos de atención primaria participantes en este estudio. A Juan García-de-Lomas, Encarnación Esteban y Concepción Gimeno, del Instituto Valenciano de Microbiología de Valencia, por el estudio microbiológico. A Aventis Pharma por la financiación de la logística de este estudio.

BIBLIOGRAFÍA

- Murray CJ, López AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease study. *Lancet*. 1997;349:1498-504.
- Mannino DM. COPD. Epidemiology, prevalence, morbidity and mortality, and disease heterogeneity. *Chest*. 2002;121 Suppl 5: 121S-6.
- Hirschmann JV. Do bacteria cause exacerbations of COPD? *Chest*. 2000;118:193-203.
- White AJ, Gompertz S, Stockley RA. Chronic obstructive pulmonary disease. 6: The aetiology of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2003;58:73-80.
- Rohde G, Wiethege A, Borg I, Kauth M, Bauer TT, Gillissen A, et al. Respiratory viruses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease requiring hospitalisation: a case-control study. *Thorax*. 2003;58:37-42.
- Monsó E, Ruiz J, Rosell A, Manterola J, Fiz J, Morera J, et al. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. A study of stable and exacerbated outpatients using the protected specimen brush. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152:1316-20.
- Wedzicha JA. Exacerbations: etiology and pathophysiologic mechanisms. *Chest*. 2002;121 5 Suppl:136-41.
- Eller J, Ede A, Schaberg T, Niederman MS, Mauch H, Lode H. Infective exacerbations of chronic bronchitis: relation between bacteriology etiology and lung function. *Chest*. 1998;113:1542-8.
- 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.
- Miravittles M, Mayordomo C, Artés M, Sánchez-Agudo L, Nicolau F, Segú JL. Treatment of chronic obstructive pulmonary disease and its exacerbations in general practice. *Respir Med*. 1999;93: 173-9.
- Pérez-Trallero E, García de la Fuente C, García-Rey C, Baquero F, Aguilar L, Dal-Re R, et al; Spanish Surveillance Group for Respiratory Pathogens. Geographical and ecological analysis of resistance, coresistance, and coupled resistance to antimicrobials in respiratory pathogenic bacteria in Spain. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49:1965-72.
- Picazo JJ, Betriu C, Rodríguez-Avil I, Culebras E, Gómez M; Grupo VIRA. Vigilancia de resistencias a los antimicrobianos: estudio VIRA 2004. *Enferm Infect Microbiol Clin*. 2004;22:517-25.
- American Thoracic Society. Definition and classification of chronic bronchitis, asthma, and pulmonary emphysema. *Am Res Res Dis*. 1962;85:762-8.
- Murray PR, Washington JA. Microscopic and bacteriologic analysis of expectorated sputum. *Mayo Clin Proc*. 1975;50:339-44.
- Heineman HS, Chawla JK, Lofton WM. Misinformation from sputum cultures without microscopic examination. *J Clin Microbiol*. 1977;6:518-27.

16. Anthonisen, NR, Manfreda, J, Warren CP, Warren CP, Herschfield ES, Harding GK, et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med.* 1987; 106:196-204.
17. Lieberman D, Shmarkov O, Gelfer Y, Varsavsky R, Lieberman DV. Prevalence and clinical significance of fever in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2003;22:75-8.
18. Murphy TF, Sethi S. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis.* 1992;146:1067-83.
19. Hill AT, Campbell EJ, Hill SL, Bayley DL, Stockley RA. Association between airway bacterial load and markers of airway inflammation in patients with stable chronic bronchitis. *Am J Med.* 2000;109:288-95.
20. Davies L, Hadcroft J, Mutton K, Earis JE, Kennedy N. Antimicrobial management of acute exacerbation of chronic airflow limitation. *Q J Med.* 2001;94:373-8.
21. 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.
22. Sethi S, Evans N, Grant BJ, Murphy TF. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2002;347:465-71.
23. Crooks SW, Bayley DL, Hill SL, Stockley RA. Bronchial inflammation in acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis: the role of leukotriene B4. *Eur Respir J.* 2000;15:274-80.
24. Monsó E. Colonización bronquial en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica: algo se esconde debajo de la alfombra. *Arch Bronconeumol.* 2004;40:543-6.
25. 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.
26. 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.
27. Miravittles M, Espinosa C, Fernández-Laso E, Martos JA, Maldonado JA, Gallego M, et al. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. *Chest.* 1999;116:40-6.
28. Viejo JL, Fernández MA, Laparra J. Estudio epidemiológico de los agentes patógenos hallados en las agudizaciones de la bronquitis crónica en el norte de España. *Arch Bronconeumol.* 1997;33: 106.
29. Mobbs KJ, Van Saene HK, Sunderland D, Davies PD. Oropharyngeal Gram-negative bacillary carriage in chronic obstructive pulmonary disease: relation to severity of disease. *Respir Med.* 1999; 93:540-5.
30. Zalacaín R, Sobradillo V, Amilibia J, Barrón J, Anchótegui V, Pijoan JI, et al. Predisposing factors to bacterial colonization in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 1999;13:343-8.
31. Monsó E, Rosell A, Bonet G, Manterola J, Cardona PJ, Ruiz J, et al. Risk factors for lower airway bacterial colonization in chronic bronchitis. *Eur Respir J.* 1999;13:338-42.
32. Sethi S. Infectious etiology of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest.* 2000;117:380S-5S.
33. Llor C, Naberan K, Cots JM, Molina J, Miravittles M. Economic evaluation of the antibiotic treatment of exacerbations of chronic bronchitis and COPD in primary care centers. *Int J Clin Pract.* 2004;58:937-44.
34. Ruiz J. Tratamiento de la infección en la exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Revisión de las guías internacionales y nacionales. *Arch Bronconeumol.* 2004;40:26-9.
35. Álvarez F, Bouza E, García-Rodríguez JA, Mensa J, Monsó E, Picazo JJ, et al. Segundo documento de consenso sobre uso de antimicrobianos en la exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol.* 2003;39:274-82.
36. Grupo de trabajo de la Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). Actualización de las recomendaciones ALAT sobre la exacerbación infecciosa de la EPOC. *Arch Bronconeumol.* 2004; 40:315-25.
37. Societat Catalana de Medicina de Família. Terapèutica de les infeccions de les vies aèries baixes. En: Recomanacions sobre l'ús d'antimicrobians en l'Atenció Primària. 5.ª ed. Sant Carles: Das-soy; 2005. p. 35-51.