

## CONSENSO INTERSOCIEDADES PARA EL MANEJO DE INFECCIONES RESPIRATORIAS: BRONQUITIS AGUDA Y ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

GUSTAVO LOPARDO<sup>1</sup>, CLAUDIA PENSOTTI<sup>1</sup>, PABLO SCAPELLATO<sup>1</sup>, OSCAR CABERLOTTO<sup>2</sup>, ANÍBAL CALMAGGI<sup>1</sup>,  
LILIANA CLARA<sup>1</sup>, MANUEL KLEIN<sup>3</sup>, GABRIEL LEVY HARA<sup>1</sup>, MARÍA J. LÓPEZ FURST<sup>1</sup>, ANALÍA MYKIETIUK<sup>1</sup>,  
DANIEL PRYLUKA<sup>1</sup>, MARIA J. RIAL<sup>4</sup>, CLAUDIA VUJACICH<sup>1</sup>, DIEGO YAHNI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Sociedad Argentina de Infectología (SADI); <sup>2</sup>Asociación Argentina de Medicina Respiratoria (AAMR);

<sup>3</sup>Sociedad Argentina de Medicina (SAM); <sup>4</sup>Sociedad Argentina de Bacteriología,  
Micología y Parasitología Clínica (SADEBAC)

**Resumen** La Sociedad Argentina de Infectología convocó a otras sociedades científicas para elaborar una guía práctica y actualizada para el manejo del tratamiento antibiótico de las bronquitis agudas (BA) y los episodios de reagudización de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), con el objetivo de promover el uso racional de los recursos diagnósticos y terapéuticos. La BA se caracteriza por la inflamación del árbol bronquial que afecta tanto a adultos como a niños sin enfermedades pulmonares crónicas, siendo de origen viral en la mayoría de los casos. El diagnóstico es clínico, debiéndose diferenciar de los episodios de neumonía adquirida en la comunidad. El tratamiento de los episodios de BA es fundamentalmente sintomático. En huéspedes inmunocomprometidos, con enfermedades crónicas respiratorias o cardíacas y en adultos mayores con comorbilidades debe evaluarse el requerimiento de tratamiento antibiótico caso por caso. Se define como exacerbación de la EPOC al cambio agudo en la situación clínica basal del paciente más allá de la variabilidad diaria, que cursa con aumento de la disnea, aumento de la expectoración, expectoración purulenta, o cualquier combinación de estos tres síntomas, y que precisa un cambio terapéutico. La presencia de uno de estos síntomas se define como episodio leve, dos como moderado y tres como grave. En un 50 a 75% de las exacerbaciones de EPOC se aísla en el esputo un agente infeccioso. En los episodios moderados y graves debe iniciarse tratamiento antibiótico. Amoxicilina-inhibidor de betalactamasas, macrólidos y fluoroquinolonas se encuentran entre las opciones terapéuticas.

**Palabras clave:** manejo de infecciones respiratorias, bronquitis aguda, exacerbación de EPOC

**Abstract** *Inter-society consensus for the management of respiratory infections: acute bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease.* The Argentine Society for Infectious Diseases and other national societies issued updated practical guidelines for the management of acute bronchitis (AB) and reactivations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with the aim of promoting rational use of diagnostic and therapeutic resources. AB is a condition characterized by inflammation of the bronchial airways which affects adults and children without underlying pulmonary disease. It is usually caused by a virus. The diagnosis is based on clinical findings after community acquired pneumonia has been ruled out. Treatment of AB is mainly symptomatic. Antibiotics should be used in immune-compromised hosts, patients with chronic respiratory or cardiac diseases and in the elderly with co-morbidities. Reactivation of COPD is defined as an acute change in the patient's baseline clinical situation beyond normal day to day variations, with an increase in dyspnea, sputum production and/or sputum purulence, warranting a change in medication. An increase in one symptom is considered a mild exacerbation, two as moderate, and the presence of three symptoms is considered a severe exacerbation. An infectious agent can be isolated in sputum in 50 to 75% of COPD reactivations. Moderate and severe episodes must be treated with antibiotics, amoxicillin/beta-lactamase inhibitor, macrolides and fluoroquinolones are first choice drugs.

**Key words:** management of respiratory infections, acute bronchitis, COPD reactivation

El crecimiento progresivo de la resistencia bacteriana es considerado actualmente como una emergencia

sanitaria. Uno de los principales factores implicados en la escalada de la resistencia es la prescripción irracional de antimicrobianos. De igual o mayor importancia es el fácil acceso de la población a estas drogas, ya que frecuentemente no se respeta el principio de dispensación exclusivamente a partir de una prescripción médica.

Las enfermedades del sistema respiratorio están entre las primeras causas de atención médica en todo el

Recibido: 09-V-2012

Aceptado: 27-VIII-2012

**Dirección postal:** Dr. Gustavo Lopardo, French 3085, 1425 Buenos Aires, Argentina

e-mail: glopardo@intramed.net

mundo. El 90% del consumo de antimicrobianos ocurre en la comunidad, siendo las infecciones respiratorias la primera causa de prescripción de antibióticos<sup>1</sup>. La adecuada evaluación y valoración de los signos de infección respiratoria aguda es clave para evitar la inapropiada y excesiva prescripción de antibióticos.

Este documento tiene como objetivo presentar una estrategia para racionalizar el uso de los antimicrobianos en la atención primaria de la salud en el manejo de las bronquitis agudas (BA) y reagudizaciones de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). La Sociedad Argentina de Infectología (SADI), a través de su comisión de uso racional de los recursos convocó a otras sociedades científicas: la Asociación Argentina de Medicina Respiratoria (AAMR), la Sociedad Argentina de Medicina (SAM) y la Sociedad Argentina de Bacteriología, Micología y Parasitología Clínica (SADEBAC) para elaborar en forma conjunta un consenso para el manejo de BA y exacerbación de EPOC. Participaron los 11 miembros de la comisión de SADI, uno de ellos como coordinador, y un representante de cada una de las sociedades científicas invitadas; todos tuvieron un rol activo en la elaboración, discusión y corrección de los documentos. Inicialmente se nombró un responsable para elaborar un borrador sobre el manejo de BA y otro sobre reagudización de EPOC, estos materiales luego fueron distribuidos entre los demás participantes. Posteriormente se realizó una reunión plenaria de discusión, abierta a todos los miembros de las sociedades científicas participantes. Al finalizar se elaboraron las conclusiones que fueron sometidas a una revisión interna y se redactó un documento final que constituye el cuerpo de este manuscrito.

La calidad de la evidencia se clasificó en I cuando proviene de uno o más ensayos aleatorizados y controlados, II cuando proviene de uno a más ensayos clínicos bien diseñados pero sin aleatorización, de ensayos analíticos de cohortes o caso-controlados, o de múltiples series de casos, y III cuando proviene de opiniones de expertos, están basadas en experiencia clínica, estudios descriptivos o comunicaciones de comités de expertos.

La fuerza de las recomendaciones se clasificó en A, B, C, D o E según si los miembros del panel consideraron que existe buena evidencia para recomendar (A), moderada evidencia para recomendar (B), pobre evidencia para recomendar (C), moderada evidencia para no recomendar (D) o buena evidencia para no recomendar (E) (Tabla 1).

## Bronquitis aguda

Se denomina BA a la inflamación del árbol bronquial que afecta tanto adultos como niños sin enfermedades pulmonares crónicas. Aproximadamente el 5% de los adultos padece un episodio durante el año y más del 90% de éstos

TABLA 1.— *Fortaleza de la recomendación y grados de calidad de la evidencia*

Fuerza de la recomendación	Definición
A	Buena evidencia para recomendar su uso
B	Moderada evidencia para recomendar su uso
C	Pobre evidencia para recomendar su uso
D	Moderada evidencia para NO recomendar su uso
E	Buena evidencia para NO recomendar su uso
Calidad de la evidencia	
I	Evidencia proveniente de > un ensayo aleatorizado y controlado
II	Evidencia proveniente de > un ensayo clínico bien diseñado pero sin aleatorización; o de ensayos analíticos de cohortes o caso-controlados (preferentemente que incluyan a más de un centro); o de múltiples series de casos; o de resultados dramáticos provenientes de experimentos no controlados.
III	Evidencia proveniente de opiniones de autoridades respetadas, basadas en experiencia clínica, estudios descriptivos o comunicaciones de comité de expertos

buscan atención médica<sup>2-6</sup>. Constituye el noveno motivo de consulta por enfermedad de manejo ambulatorio en los Estados Unidos de América<sup>4</sup>.

Dado que la etiología es viral en la mayor parte de los casos, ocurre con mayor frecuencia durante el otoño e invierno, período en el cual la circulación viral es elevada<sup>2-6</sup>.

Algunos estudios demostraron que se prescriben antibióticos en el 70% de las BA en pacientes no fumadores y 90% en fumadores<sup>7</sup>. Estudios más recientes indican que esta práctica es menos frecuente en la actualidad<sup>8</sup>.

## Microbiología

La mayoría de los trabajos concluyen que las BA son causadas por los mismos agentes que circulan estacio-

nalmente causando infecciones respiratorias de la vía aérea alta: rinovirus, coronavirus, adenovirus o en casos algo más graves pueden encontrarse virus influenza, parainfluenza y virus sincicial respiratorio<sup>2-6</sup>.

Las bacterias (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis*) no son causa de BA; cuando estos micro-organismos son aislados en cultivos de secreciones respiratorias de pacientes con BA se trata más de una colonización que de una infección verdadera, ya que la biopsia bronquial no muestra invasión bacteriana y no se ha podido demostrar una asociación entre estos gérmenes y el desarrollo de BA<sup>4,6</sup>.

*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae* y *Bordetella pertussis* son infrecuentes agentes productores de BA; se los aísla en 5 al 10% de los cultivos de las BA en adultos<sup>5,6</sup> y hasta en un 20% de los pacientes que cursan con cuadros más prolongados<sup>6</sup>. *Bordetella pertussis* se aísla en 13 al 32% de los cuadros que cursan con tos persistente pero solo en el 1% de las BA en general<sup>4</sup> (Tabla 2).

*Clinica y diagnóstico*

El diagnóstico es siempre clínico y se realiza en el momento en que el paciente es evaluado. El objetivo principal en los pacientes con sospecha de BA es descartar la presencia de neumonía (All).

El cuadro clínico se caracteriza por:

- Compromiso moderado de vías aéreas superiores en los primeros días de la enfermedad<sup>4</sup>.
- Tos aguda, definida como tos que persiste menos de 3 semanas<sup>6</sup>. La tos empeora a medida que la enfermedad progresa y persiste más allá del cuadro de inflamación aguda<sup>2-4</sup>. En algunos casos la tos puede prolongarse durante más de 3 semanas<sup>9</sup>.
- La tos es productiva en aproximadamente el 50% de los pacientes<sup>4,6</sup>. El esputo purulento no es un buen predictor de infección bacteriana pulmonar.

Se presenta en el 48% de los pacientes con BA sin neumonía<sup>5</sup>.

- El cuadro puede o no estar acompañado de fiebre de menos de 3 días de duración<sup>2-4</sup>.
- Escaso o nulo compromiso del estado general del paciente<sup>2-4</sup>.
- En el examen físico: ausencia de semiología de condensación pulmonar. Habitualmente el examen es normal aunque en algunos pacientes pueden auscultarse sibilancias y roncus<sup>2-4</sup>.
- En personas mayores de 60 años, especialmente en aquellos que habitan comunidades cerradas y en huéspedes inmunosuprimidos, el cuadro clínico suele ser más sintomático y grave, en particular cuando la etiología es el virus sincicial respiratorio o el virus de influenza<sup>4,5</sup>.
- Solo el 5% de los pacientes con síntomas sugestivos de BA presentan neumonía bacteriana<sup>4,5</sup>.

Los estudios complementarios y microbiológicos de esputo (cultivos, técnicas de inmunofluorescencia o PCR) no están recomendados en individuos previamente sanos, debido a que la etiología es viral en la mayoría de los casos y el aislamiento de ciertas bacterias solo representa colonización (All). Pueden pedirse técnicas de identificación de virus en secreciones respiratorias ante situación de epidemia (ej. virus influenza A H1N1 en 2009, por el contexto de la pandemia)<sup>4-6</sup>. Constituye otra excepción la sospecha de infección por *Bordetella pertussis*; en tal caso se sugiere la búsqueda de la misma en secreciones respiratorias por PCR (All).

Frente a un adulto previamente sano con tos aguda y diagnóstico presuntivo de BA, el médico debe descartar siempre la posibilidad de neumonía. Pero no es necesario realizar exámenes radiológicos en todos los pacientes cuando no se sospecha esta enfermedad (All).

Para el diagnóstico diferencial con neumonía se deben considerar los siguientes aspectos:

- Parámetros clínicos: varios estudios prospectivos realizados en las décadas del 80 y 90 definieron "scores" y criterios diagnósticos para sospechar o descartar neumonía y solicitar una radiología diagnóstica. En base a los resultados de un meta-análisis que evaluó estudios diagnósticos de BA, debe solicitarse radiografía de tórax cuando el paciente presenta: frecuencia cardíaca mayor a 100/min, frecuencia respiratoria mayor a 24/min, temperatura axilar mayor a 38 °C o semiología de condensación pulmonar en el examen de tórax (All)<sup>10,11</sup>.
- Considerando lo anteriormente expuesto, cuando existe alguno de los hallazgos citados siempre se debe realizar oximetría de pulso y radiografía de tórax (All)<sup>2-6</sup>.
- En pacientes mayores de 60 años con tos sugestiva de infección respiratoria siempre se debe realizar una radiografía de tórax para descartar una neumonía<sup>5</sup>.

TABLA 2.- Etiología de la bronquitis aguda

Virus	Rinovirus
	Coronavirus
	Adenovirus
	Virus sincicial respiratorio
	Virus influenza
	Virus parainfluenza
Bacterias	Metapneumovirus humano
	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
	<i>Chlamydomphila pneumoniae</i>
	<i>Bordetella pertussis</i>

### Tratamiento

El tratamiento de los episodios de BA es fundamentalmente sintomático (AII).

En 2004, una revisión sistemática de Cochrane analizó 14 ensayos clínicos que incluyeron 1500 pacientes comparando el tratamiento con antibióticos *versus* placebo de la BA no complicada<sup>12</sup>. Los datos mostraron que los antibióticos reducían el riesgo de tos en el seguimiento, revelando además un acortamiento de los días de enfermedad y de la limitación de actividades. Sin embargo, debido a las características de los estudios y los puntos finales valorados, los autores concluyeron que este modesto beneficio debería ser sopesado con el riesgo de los efectos adversos, la generación de patógenos resistentes y el tratamiento de una infección que se autolimita.

Teniendo en cuenta esta revisión y otros estudios en los que no se demostró la eficacia del tratamiento antibiótico como parte del tratamiento de los episodios de BA, ni la existencia de diferencias entre estrategias de administración de los antimicrobianos (tratamiento inmediato *vs* tratamiento diferido *vs* no tratamiento), este consenso sostiene que los antibióticos no están recomendados en la BA no complicada, independiente de la duración de la tos (DI)<sup>13-27</sup>.

Parte del tratamiento es brindar información adecuada al paciente. Debe explicársele la estrategia de no indicar tratamiento antibiótico y anticiparle las pautas de alarma para una consulta posterior si fuera necesaria.

### Situaciones especiales

Se deberá evaluar la necesidad de tratamiento antimicrobiano de la BA no complicada en las siguientes situaciones<sup>2-6</sup>

- a. Sospecha de *Bordetella pertussis*: considerarlo en pacientes con tos prolongada y exposición a pacientes infectados o en época de brote. En tales casos debe tomarse una muestra respiratoria para realizar PCR (si está disponible). Iniciar el tratamiento antibiótico primariamente para reducir la transmisión (AI) y, si se indica antes de los 7-10 días del comienzo de los síntomas, también con el objetivo de mejorar el cuadro clínico (BIII)<sup>4-6</sup>.
- b. *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydomphila pneumoniae*: es poco claro si los antibióticos producen algún beneficio en estos casos, por esta razón el tratamiento de los episodios de BA causados por estos microorganismos debe ser considerado solo en situaciones particulares (CIII)<sup>4-6</sup>.
- c. Sospecha de virus influenza de acuerdo al tipo de huésped (fiebre > 38 °C, tos, odinofagia, astenia, mialgias o postración) y a las recomendaciones según la situación epidemiológica de la región (con estudio diagnóstico previo de acuerdo a las recomendaciones vigentes)<sup>4-6</sup>. Los trabajos señalan que el tratamiento con oseltamivir o zanamivir reduce la duración de los síntomas en un día y disminuye el riesgo de complicaciones asociados a la infección viral (AI)<sup>4</sup>.

TABLA 3.– Antibióticos recomendados para el tratamiento de bronquitis aguda según etiología

Sospecha o confirmación	Antibiótico sugerido	Dosis (VO)	Duración
<i>Bordetella pertussis</i>	Eritromicina	500 mg c/6 h	14 días
	Claritromicina	500 mg c/12 h	7 días
	Azitromicina	500 mg c/24 h	1er día
		250 mg c/24 h	2 <sup>do</sup> a 5 <sup>to</sup> día
	Trimetoprima-sulfametozaxol (2 <sup>o</sup> alternativa)	800/160 mg c/12 h o 1600/320 mg c/24 h	14 días
	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Azitromicina	500 mg c/24 h
		250 mg c/24 h	2 <sup>do</sup> a 5 <sup>to</sup> día
Doxiciclina		100 mg c/12 h	5 días
<i>Chlamydomphila pneumoniae</i>	Azitromicina	500 mg c/24 h	1er día
		250 mg c/24 h	2 <sup>do</sup> a 5 <sup>to</sup> día
	Doxiciclina	100 mg c/12 h	5 días
Virus Influenza	Oseltamivir	75 mg c/12 h	5 días
	Zanamivir	2 puff (5 mg/puff) c/12 h*	5 días
Grupo de pacientes con riesgo de complicaciones	Tratamiento dirigido a NAC <sup>†</sup>		

VO: vía oral; \*Inhalatorio; <sup>†</sup>NAC Neumonía adquirida en la comunidad

Los tratamientos antibióticos recomendados en estas situaciones especiales se describen en la Tabla 3.

El *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*, en su recomendación del año 2008 acerca del tratamiento antibiótico en infecciones respiratorias, define un grupo de pacientes con BA con mayor riesgo de mala evolución y complicación con neumonía (Tabla 4)<sup>27</sup>. En esta situación los autores recomiendan el tratamiento antibiótico de inicio, desaconsejando el tratamiento diferido o el no tratamiento (BII) sin especificar la duración del mismo. En estos casos este consenso sugiere un tratamiento corto de 3 a 5 días (CIII).

*Evolución*

La sobreinfección bacteriana y riesgo de neumonía luego de la BA es poco frecuente en individuos sanos (5%); se ha descrito con mayor frecuencia en infecciones por virus influenza<sup>5,6</sup>. Debe considerarse el grupo propuesto por NICE como el de mayor riesgo.

No existe evidencia claramente establecida de que los pacientes con BA, aun con cuadros repetidos, desarrollen daño pulmonar con posterior aparición de enfermedades tales como asma bronquial o bronquitis crónica. Es más probable que dichas condiciones crónicas predispongan a padecer episodios de BA<sup>4,5</sup>.

El uso de medicación sintomática en individuos en quienes la tos afecta mucho su bienestar, muchas ve-

ces contribuye a una mayor satisfacción del paciente. Pueden indicarse agonistas β2 y/o antitusivos, aun a pesar de la escasa evidencia<sup>4-6,28</sup> y evitar que recurra a la automedicación con antimicrobianos.

**Tratamiento antibiótico de los episodios de exacerbación de la EPOC**

La EPOC se caracteriza por la presencia de obstrucción crónica y poco reversible al flujo aéreo, asociada a una reacción inflamatoria anómala, principalmente al humo del tabaco<sup>29</sup>.

Aproximadamente el 10% de la población mundial mayor de 40 años sufre la enfermedad y se encuentra entre las primeras causas de muerte<sup>30</sup>. La historia natural de la EPOC incluye repetidos episodios de exacerbación, cuya frecuencia oscila entre 1 y 4 por año en pacientes con enfermedad grave.

Un estudio efectuado sobre datos censales y notificaciones de defunciones en Argentina demostró que la mortalidad por EPOC creció de 12.76/100 000 habitantes/año en 1980 a 27.16/100 000 habitantes/año en 1998<sup>31</sup>. Los episodios de reagudización de EPOC generan altos costos para el sistema de salud<sup>32</sup>.

El valor del VEF1 (volumen máximo espirado en el primer segundo de una espiración forzada) es el mejor indicador de la gravedad de la obstrucción del flujo aéreo y en base al mismo se clasifica la enfermedad (Tabla 5)<sup>33</sup>.

*Definición de exacerbación*

Cambio agudo en la situación clínica basal del paciente más allá de la variabilidad diaria, que cursa con aumento de la disnea, aumento de la expectoración, expectoración purulenta, o cualquier combinación de estos tres síntomas y que precisa un cambio terapéutico<sup>29</sup>.

La presencia de un solo síntoma se asocia generalmente con reagudizaciones leves, dos síntomas con reagudizaciones moderadas y la presencia de tres síntomas con episodios graves (Tabla 6)<sup>34</sup>. También se

TABLA 4.– *Bronquitis aguda: grupos de riesgo que deben recibir tratamiento antibiótico de inicio según el National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*

Compromiso sistémico por la infección	
Comorbilidades preexistentes	Inmunosupresión Insuficiencia cardíaca Insuficiencia respiratoria Insuficiencia renal Insuficiencia hepática Enfermedades neuromusculares crónicas Fibrosis quística
Pacientes mayores de 65 años con 2 o + de los siguientes criterios o mayores de 80 años con 1 o + de los siguientes criterios	Diabetes mellitus Historia de insuficiencia cardíaca congestiva Uso de glucocorticoides Hospitalización en el año previo
Evidencia clínica de NAC*	

\*NAC Neumonía adquirida en la comunidad

TABLA 5.– *Clasificación de EPOC (VEF1/FVC\* < 0.7)*

Nivel de gravedad	VEF1 posbroncodilatador (%)
Leve	≥ 80%
Moderado	≥ 50% y < 80%
Grave	≥ 30% y < 50%
Muy grave	< 30% o < 50% con insuficiencia respiratoria

\*VEF1/FVC: Volumen máximo espirado en el primero segundo de una espiración forzada/Capacidad vital forzada

consideran graves los episodios de reagudización en los pacientes con VEF1 < 50% o en pacientes con EPOC de cualquier grado en los que el episodio de reagudización se asocia a insuficiencia respiratoria, taquipnea  $\geq$  25/min, uso de músculos accesorios, insuficiencia cardíaca derecha, hipercapnia, fiebre  $\geq$  38.5 °C o confusión.

La evaluación inicial de un episodio de exacerbación de EPOC debe estar dirigida a establecer si la causa del deterioro funcional es debida a una enfermedad concomitante o es gatillada por una infección aguda. La evaluación también debe estar dirigida a establecer la gravedad del episodio.

Debe solicitarse radiografía de tórax para distinguir la reagudización de neumonía, insuficiencia cardíaca congestiva, neumotórax, derrame pleural o tromboembolia pulmonar (AI)<sup>29</sup>.

### Etiología

La colonización bacteriana de la vía aérea de los pacientes con EPOC tiene impacto en la evolución de la enfermedad; la colonización por sí misma produce una respuesta inflamatoria generando daño pulmonar y además predispone a recurrencias que se asocian con deterioro de la función respiratoria<sup>35</sup>. Las exacerbaciones agudas son mayoritariamente causadas por infecciones bacterianas o virales, y en aproximadamente un 20% de los casos se deben a causas no infecciosas tales como exposición a contaminación atmosférica, polvo, vapor o humo, mala adherencia al tratamiento broncodilatador o fumar tabaco (Tabla 7).

Clínicamente el incremento de la disnea, la presencia de síntomas compatibles con resfrío común y dolor de garganta se asocian a exacerbaciones de origen viral; contrariamente, el aumento en la producción de esputo y el cambio en la coloración del mismo con aspecto purulento debido a la presencia de neutrófilos se asocian con infección bacteriana. Stockley y col. estudiaron episodios de reagudización encontrando que el aspecto purulento del esputo es sensible (94%) y específico (77%) para determinar la etiología bacteriana de la reagudización<sup>36</sup>.

En un 50 a 75% de las exacerbaciones de EPOC se aísla en el esputo un agente infeccioso (virus y/o bacteria potencialmente patógenos)<sup>37</sup>.

Sin embargo, la utilidad diagnóstica del cultivo del esputo en los episodios de exacerbación de EPOC se ve limitada porque se aíslan bacterias en el esputo de pacientes con exacerbación con la misma frecuencia que en los pacientes que se encuentran con enfermedad estable, formando parte de la flora. Estudios de cultivos de esputo y caracterización molecular de las cepas mostraron que se aíslan nuevas cepas de patógenos habitualmente presentes en el esputo, tales como *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* y *Streptococcus pneumoniae*, durante los episodios de exacerbación en relación con

periodos estables<sup>38</sup>. Este hallazgo tiene importantes implicancias terapéuticas. Por un lado, enfatiza la importancia del tratamiento antibiótico de los episodios de exacerbación, ilustra las dificultades en interpretar los resultados del cultivo de esputo, y sugiere que en caso que un nuevo episodio de exacerbación sea producido por una nueva cepa del mismo microorganismo, no sería necesario el cambio de antibióticos ante repetidas exacerbaciones.

La toma de una muestra para el cultivo del esputo se sugiere en los episodios graves, en recurrencias frecuentes, falta de respuesta a un tratamiento antibiótico, en pacientes con enfermedad avanzada o previo al uso de antibióticos profilácticos (BII)<sup>39</sup>. En casos de fracaso terapéutico se sugiere solicitar búsqueda de bacilos ácido alcohol resistentes en el esputo.

TABLA 6.– Clasificación de las exacerbaciones de EPOC basada en la presentación clínica<sup>34</sup>

Gravedad de la exacerbación	Tipo de exacerbación	Características
Grave	Tipo I	Aumento de la disnea, del volumen de la expectoración, esputo purulento
Moderado	Tipo II	2 de los 3 síntomas cardinales que presenta el tipo I
Leve	Tipo III	1 de los 3 síntomas cardinales que presenta el tipo I

TABLA 7.– Etiología de las exacerbaciones de EPOC

Agente infeccioso	Probabilidad (%)	Tipo de microorganismo
Bacterias	50	<i>H. influenzae</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>P. aeruginosa</i>
Virus	15-59	Rinovirus, Adenovirus, Virus Sincicial Respiratorio, Coronavirus, Influenza, Parainfluenza
Atípicos	7-20	<i>Chlamydia pneumoniae</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
No infecciosos	20	Contaminación atmosférica, polvo, vapores o humo, tabaco

Cuando la exacerbación de EPOC es secundaria a infección, tres clases de patógenos se encuentran habitualmente implicados: bacterias Gram positivas o Gram negativas, virus respiratorios y microorganismos atípicos. Los patógenos más frecuentemente aislados en el esputo son *H. influenzae*, *M. catarrhalis* y *S. pneumoniae*.

El rol de los patógenos atípicos es difícil de establecer. *Chlamydomphila pneumoniae* podría tener un rol en la patogenia de EPOC; existen evidencias que muestran mayor colonización por este patógeno en pacientes con EPOC que en la población general, y se propone que potenciaría el efecto del tabaco y predispondría a la colonización de la vía aérea por otros patógenos<sup>40</sup>. Sin embargo, los métodos utilizados para el diagnóstico de infección por *C. pneumoniae* difieren entre los diversos estudios, y por esta razón el rol de este agente en la patogenia de EPOC no está claramente establecido. El rol en las exacerbaciones de EPOC también es poco claro debido a las dificultades en determinar el diagnóstico; la incidencia de *C. pneumoniae* en pacientes con exacerbación de la EPOC varía considerablemente oscilando entre 4 y 30%. *Mycoplasma pneumoniae* ha sido aislado con menor frecuencia en episodios de reagudización de EPOC.

La cobertura rutinaria de los patógenos atípicos en los episodios de reagudización de EPOC es un tema de controversia, y habitualmente innecesaria (BII).

Se aísla *Pseudomonas aeruginosa* en 4 a 15% de los cultivos de esputo de los pacientes con EPOC. Los factores de riesgo para las reagudizaciones asociadas a *P. aeruginosa* son enfermedad avanzada, supuración bronquial crónica, internación reciente en terapia intensiva, reiterados cursos recientes de antibióticos o un cultivo de esputo anterior positivo para este microorganismo<sup>41,42</sup>.

Hasta en un 25% de los casos las exacerbaciones son causadas por múltiples patógenos, particularmente la asociación de virus respiratorios y bacterias.

#### Tratamiento antibiótico en las exacerbaciones

Durante un episodio de exacerbación el tratamiento broncodilatador debe ser reforzado; para el adecuado manejo de dicho tratamiento sugerimos seguir las recomendaciones de la Asociación Latinoamericana de Tórax (ALAT)<sup>29</sup>. La elección del antibiótico se basa en cuatro premisas<sup>35</sup>

- Probabilidad de etiología bacteriana basada en la evaluación clínica
- Gravedad de la enfermedad pulmonar subyacente
- Presencia de factores de riesgo para una recaída
- Patrones de resistencia

Los estudios controlados de tratamiento antibiótico mostraron resultados conflictivos en relación al efecto del tratamiento antibiótico. Sin embargo, un meta-análisis de 9 estudios concluyó que existen beneficios en términos de recuperación y cambios en el flujo espiratorio máximo<sup>43</sup>. Otro meta-análisis mostró beneficios en términos

de supervivencia<sup>44</sup>. Según esta revisión sistemática, el beneficio del tratamiento con antibióticos se obtiene en las exacerbaciones de mayor gravedad, donde se demostró una disminución significativa de la mortalidad y de la falla del tratamiento. Este enfoque podría evitar la sobreutilización de antibióticos, lo que impactaría en una disminución de las reacciones adversas para los pacientes y de los costos en salud.

Es importante remarcar que los estudios no han confirmado la hipótesis de que el uso de antibióticos de mayor espectro, con mejor y más rápida actividad bactericida, se asocia con una mejor evolución clínica<sup>45</sup>.

Las exacerbaciones que presentan, además de disnea, cambios en las características de la expectoración son las que más a menudo tienen una etiología bacteriana y es en estos casos donde la terapia antibiótica ha mostrado utilidad<sup>46,47</sup>. La indicación de tratamiento antibiótico está supeditada a la presencia de un esputo francamente purulento o a la aparición de cambios en sus características organolépticas (color, opacidad, viscosidad y/o adherencia) que tienden a estar asociadas a un aumento de la purulencia<sup>36</sup>.

Los marcadores séricos de infección bacteriana, como la procalcitonina, han demostrado ser útiles para la indicación de tratamiento antibiótico en la exacerbación de EPOC en ensayos clínicos, aunque su utilidad en el diagnóstico de la exacerbación bacteriana de EPOC aún es objeto de debate y no está ampliamente disponible en nuestro medio (CII)<sup>48,49</sup>.

La elección de tratamiento debe basarse en los patrones de resistencia locales. El tratamiento antibiótico debe siempre cubrir los dos principales microorganismos implicados en las agudizaciones de EPOC, *S. pneumoniae* y *H. influenzae*. Los niveles de resistencia de *S. pneumoniae* a penicilina en la Argentina son muy bajos y aproximadamente el 10% de los *H. influenzae* en adultos son productores de betalactamasas<sup>50</sup>.

Entre las opciones terapéuticas habitualmente utilizadas se encuentran las aminopenicilinas, las cefalosporinas, los macrólidos y las fluoroquinolonas.

Un meta-análisis evaluó la efectividad de los macrólidos, amoxicilina-clavulánico y fluoroquinolonas para el tratamiento de los episodios de reagudización de EPOC, resultando los tres grupos de antibióticos de igual efectividad<sup>51</sup>.

Se estima que la falla terapéutica en pacientes tratados en forma ambulatoria oscila entre 7 y 12% según diversos estudios; sin embargo, en la vida real se observa fracaso terapéutico con mayor frecuencia<sup>35</sup>. Una importante consideración en el momento de elegir un tratamiento antibiótico es la posibilidad de tolerar un eventual fracaso terapéutico, dependiendo éste de la gravedad de la enfermedad de base y del episodio.

Las fluoroquinolonas respiratorias han demostrado eficacia comparable con otros antibióticos en los ensayos

clínicos y no se acepta universalmente que sean superiores a los antibióticos tradicionales<sup>52</sup>. Esto, sumado a su mayor costo e impacto ecológico en términos de resistencia, sugiere la necesidad de dejarlas para una segunda línea de tratamiento<sup>53</sup>. Debe recordarse que el uso crónico de corticoides y la edad mayor a 60 años son factores de riesgo para la tendinitis y ruptura tendinosa asociada al uso de fluoroquinolonas. Tal como lo señala Singh, en áreas endémicas de tuberculosis se aísla *Mycobacterium tuberculosis* en 1.5 a 5.0% de las exacerbaciones<sup>54</sup>; en dichas áreas el uso indiscriminado de fluoroquinolonas podría enmascarar y demorar el diagnóstico de tuberculosis. La ciprofloxacina es la mejor opción para el tratamiento de infecciones producidas por *P. aeruginosa*.

Entre los factores a tener en cuenta en la elección del tratamiento antibiótico empírico inicial se encuentra la gravedad de la exacerbación<sup>55</sup>. Exacerbaciones leves podrían tratarse inicialmente sin antibióticos y prescribirse solo en casos donde el cuadro progresa. En los casos moderados a graves se plantea un enfoque diferenciado entre pacientes con EPOC no complicado y EPOC complicado, definiéndose como EPOC complicado a los pacientes de 65 años o más, que tienen VEF1 < 50%, que presentaron 3 o más exacerbaciones anuales y/o presentan comorbilidades cardíacas. Dentro del grupo de EPOC complicados se debe diferenciar si presentan factores de riesgo para *P. aeruginosa*<sup>56</sup>, VEF1 < 35%, bronquiectasias, requirieron recientemente internación en terapia intensiva, recibieron recientemente múltiples esquemas antibióticos o tienen un cultivo de esputo anterior positivo para este microorganismo<sup>41, 42</sup>.

Para los casos de EPOC no complicado se propone como tratamiento empírico inicial amoxicilina-inhibidor de betalactamasas, doxiciclina o macrólidos (AI) (Tabla 8).

En los EPOC complicados, para el tratamiento empírico inicial se puede utilizar amoxicilina-clavulánico o fluoroquinolonas (AI). En el subgrupo que presenten factores de riesgo para *P. aeruginosa* el tratamiento sugerido es la combinación de amoxicilina-inhibidor de betalactamasas más ciprofloxacina, pues es la fluoroquinolona con mejor actividad frente a este microorganismo (AII).

TABLA 8.– Dosis de antimicrobianos para tratamiento de la reagudización de EPOC

Antibiótico	Dosis
Amoxicilina-clavulánico	875/125 mg c/12 h
Azitromicina	500 mg /día
Ciprofloxacina	750 mg c/12 h
Doxiciclina*	100 mg c/12 h
Levofloxacina	750 mg /día

\*dosis 200 mg c/12 h durante las primeras 72 horas

Los pacientes deben ser reevaluados a las 72 horas. En los casos que no presenten mejoría y/ o progresen en forma desfavorable, se debe considerar el cultivo de esputo y reevaluar el esquema antibiótico según los resultados (Fig. 1)<sup>57</sup>.

Criterios de hospitalización (AII):

- Insuficiencia respiratoria
- Imposibilidad de controlar la enfermedad en domicilio
- Comorbilidad grave: insuficiencia cardíaca, neumotórax, tromboembolismo pulmonar
- Trastornos en la conciencia, confusión
- Fallo al tratamiento ambulatorio

Los criterios de alta hospitalaria se basan en la estabilización clínico-gasométrica y la capacidad del paciente para controlar la enfermedad en su domicilio (BII).

La duración del tratamiento antibiótico ha sido un tema de reciente revisión. Cursos cortos de 5 días demostraron igual eficacia clínica y menores efectos adversos en pacientes tratados en forma ambulatoria (BII)<sup>58,59</sup>. Los pacientes hospitalizados, y en aquellos en quienes se aisló *P. aeruginosa* requieren tratamientos más prolongados de 10 a 14 días (BIII).

#### Antibióticos profilácticos

La utilización de antibióticos en forma profiláctica en la bronquitis crónica, durante los meses invernales o con el objeto de disminuir el riesgo de padecer reagudizaciones, es controversial. Hasta los años 70 fue una práctica usual en países como Gran Bretaña y Nueva Zelanda, luego cayó en desuso.

La capacidad de los antibióticos para erradicar la colonización bacteriana de la vía aérea y disminuir la respuesta inflamatoria así como los efectos inmunomoduladores de algunos antibacterianos, son las bases teóricas para este uso<sup>60</sup>.

Algunas recomendaciones de manejo de EPOC desaconsejan el uso de antibióticos profilácticos en EPOC<sup>33, 61</sup>. Una revisión sistemática de la evidencia concluyó que la utilización de antibióticos profilácticos disminuye marginalmente la posibilidad de sufrir una exacerbación durante el período de estudio (RR 0.91, IC 95%: 0.84-0.99)<sup>62</sup>. También halló diferencias a favor de la intervención, aunque sin significación estadística, en términos de la incidencia anual de exacerbaciones y en el número de días de ausencia laboral. El meta-análisis seleccionó 9 ensayos aleatorizados, publicados antes de 1970, en los que se compararon antibióticos tan variados como tetraciclinas, penicilina, cotrimoxazol y sulfas y no se evaluó la función respiratoria de los pacientes incorporados. En los estudios no se realizó ningún tipo de valoración epidemiológica respecto a la posibilidad de emergencia de bacterias resistentes.

Un ensayo clínico controlado estudió los efectos de la administración de 250 mg de eritromicina 2 veces/día

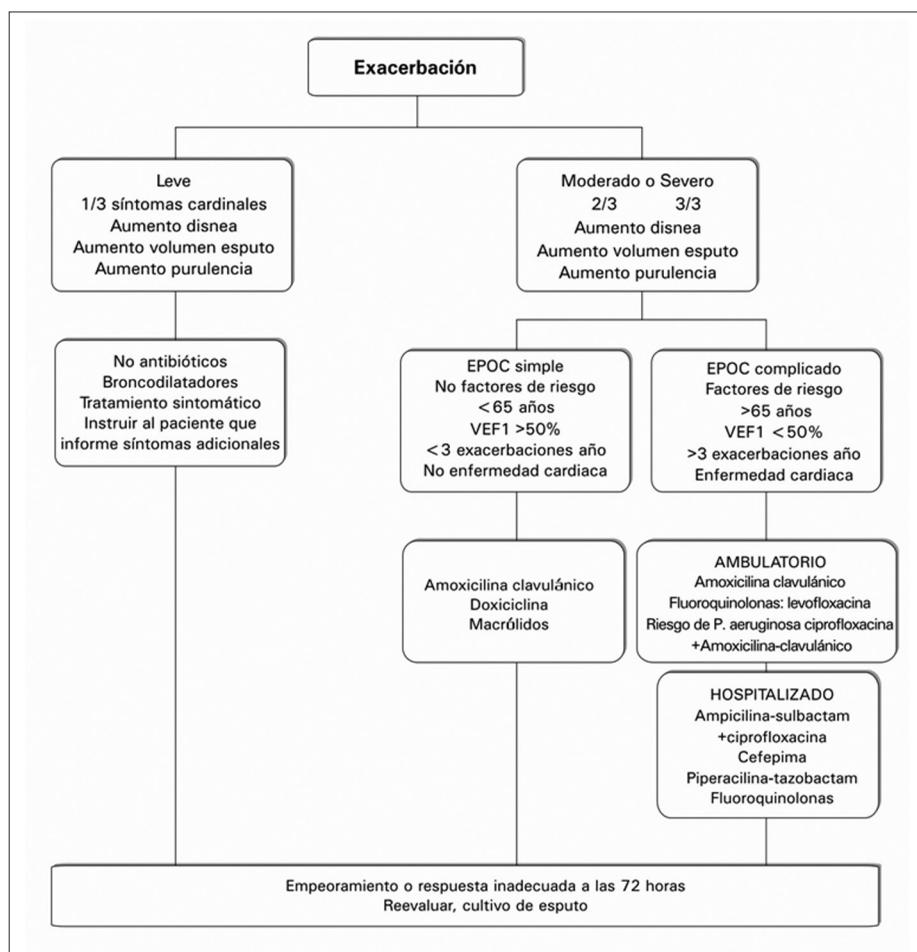


Fig. 1.– Algoritmo del tratamiento empírico inicial de las exacerbaciones de EPOC

durante 12 meses en 109 pacientes con EPOC moderado a grave<sup>63</sup>. Se observó una disminución en el riesgo de exacerbaciones y un retraso en la primera exacerbación en el grupo de droga activa, sin hallar efectos significativos en la flora respiratoria de los pacientes.

Miravittles y col.<sup>64</sup> estudiaron los efectos de un curso de 5 días de moxifloxacina en 40 pacientes con EPOC moderado a grave, hallaron una reducción en la colonización de la vía aérea con micro-organismos potencialmente patógenos a las 4 semanas, pero con disminución del efecto a la octava semana y sin cambios en la incidencia de exacerbaciones.

Otro ensayo comparó la utilización de cursos periódicos de 5 días de moxifloxacina *versus* placebo en 1157 pacientes con EPOC moderado a grave, durante un período de 48 semanas<sup>65</sup>. La rama “profilaxis” experimentó significativamente menor tasa de exacerbaciones, más evidente en el subgrupo de pacientes con esputo purulento al inicio del ensayo. El estudio bacteriológico del ensayo mostró que la terapia fue útil para reducir la colonización de *H. influenzae*, *H. parainfluenzae* y *S.*

*pneumoniae*; pero no para la colonización con *P. aeruginosa* y *S. aureus*<sup>66</sup>. Del mismo modo, se observó un leve aumento de la resistencia a moxifloxacina en *S. aureus* y *P. aeruginosa* al final del estudio.

La evidencia descrita muestra que los antibióticos profilácticos podrían jugar algún rol en la prevención de las reagudizaciones de EPOC en grupos seleccionados de pacientes. Sin embargo los tópicos relativos a la seguridad y a la posibilidad de resistencia a antibióticos no se encuentran suficientemente aclarados para considerar su uso en una enfermedad que afecta a cerca del 10% de la población. El uso de antibióticos profilácticos se desaconseja (DII) y solo debe ser evaluado en casos particulares.

**Agradecimientos:** a la Dra Romina Gaglio del Programa REMEDIAR + REDES por sus aportes a los documentos, a la Dra Cynthia Vartalitis y a Marisa López por su colaboración en la preparación del manuscrito. La publicación de este trabajo fue financiada por Laboratorios Phoenix.

**Conflictos de interés:** Los autores declaran no tener conflictos de interés respecto de esta publicación.

## Bibliografía

1. Gonzales R, Steiner JF, Lum A, Barrett PH, Jr. Decreasing antibiotic use in ambulatory practice: impact of a multidimensional intervention on the treatment of uncomplicated acute bronchitis in adults. *JAMA* 1999; 281: 1512-9.
2. Clinical Practice Guidelines Manager. Guideline for the management of acute bronchitis. TOP Program. (Updated January 2008). En: <http://www.topalbertadoctors.org/>; consultado el 26/3/2011.
3. Hueston WJ, Mainous AG 3rd, Dacus EN, Hopper JE. Does acute bronchitis really exist? A reconceptualization of acute viral respiratory infections. *J Fam Pract* 2000; 49: 401-6.
4. Wenzel RP, Fowler AA. Clinical practice. Acute bronchitis. *N Engl J Med* 2006; 355: 2125-30.
5. Gonzales R, Sande MA. Uncomplicated acute bronchitis. *Ann Intern Med* 2000; 133: 981-91.
6. Gonzales R, Bartlett JG, Besser RE, et al. Principles of appropriate antibiotic use for treatment of uncomplicated acute bronchitis: background. *Ann Intern Med* 2001; 134: 521-9.
7. Oeffinger KC, Snell LM, Foster BM, Panico KG, Archer RK. Treatment of acute bronchitis in adults. A national survey of family physicians. *J Fam Pract* 1998; 46: 469-75.
8. Hueston WJ, Hopper JE, Dacus EN, Mainous AG 3°. Why are antibiotics prescribed for patients with acute bronchitis? A postintervention analysis. *J Am Board Fam Pract* 2000; 13: 398-402.
9. Ward JI, Cherry JD, Chang SJ, et al. APERT Study Group. Efficacy of an acellular pertussis vaccine among adolescents and adults. *N Engl J Med* 2005; 353: 1555-63.
10. Metlay JP, Kapoor WN, Fine MJ. Does this patient have community-acquired pneumonia? Diagnosing pneumonia by history and physical examination. *JAMA* 1997; 278: 1440-5.
11. Gonzales R, Bartlett JG, Besser RE, et al. Principles of appropriate antibiotic use for treatment of uncomplicated acute bronchitis: background. *Ann Emerg Med* 2001; 37: 720-7.
12. Smith SM, Fahey T, Smucny J, Becker LA. Antibiotics for acute bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD000245. DOI: 10.1002/14651858.
13. Orr P, Scherer K, Macdonald A, Moffat ME. Randomized placebo-controlled trials of antibiotics for acute bronchitis: a critical review of the literature. *J Fam Pract* 1993; 36: 507-12.
14. Franks P, Gleiner J. The treatment of acute bronchitis with trimethoprim and sulfamethoxazole. *J Fam Pract* 1984; 19: 185-90.
15. Verheij T, Hermans J, Mulder J. Effects of doxycycline in patients with acute cough and purulent sputum: a double blind placebo controlled trial. *Br J Gen Pract* 1994; 44: 400-4.
16. King D, Williams W, Bishop L, Shechter A. Effectiveness of erythromycin in the treatment of acute bronchitis. *J Fam Pract* 1996; 42: 601-5.
17. Gadomski A. Potential interventions for preventing pneumonia among young children: lack of effect of antibiotic treatment for upper respiratory infections. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12:115-20.
18. Bent S, Saint S, Vittinghoff E, Grady D. Antibiotics in acute bronchitis: a meta-analysis. *Am J Med* 1999; 107: 62-7.
19. Bent S, Saint S, Vittinghoff E, Grady D. In-patients with acute bronchitis, do antibiotics reduce sputum production, cough, or number of days off work? *West J Med* 2000; 173: 115.
20. Linder JA, Sim I. Antibiotic treatment of acute bronchitis in smokers: a systematic review. *J Gen Intern Med* 2002; 17: 230-4.
21. Smucny J, Fahey T, Becker L, Glazier R. Antibiotics for acute bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD000245.
22. Evans AT, Husain S, Durairaj L, Sadowski LS, Charles-Damte M, Wang Y. Azithromycin for acute bronchitis: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1648-54.
23. Nduba VN, Mwachari CW, Magaret AS, et al. Placebo found equivalent to amoxicillin for treatment of acute bronchitis in Nairobi, Kenya: a triple blind, randomised, equivalence trial. *Thorax* 2008; 63: 999-1005.
24. Hamm R, Hicks R, Bemben D. Antibiotics and respiratory infections: are patients more satisfied when expectations are met? *J Fam Pract* 1996; 43: 56-62.
25. Little P, Watson L, Morgan M, Williamson I. Antibiotic prescribing and admissions with major suppurative complications of respiratory tract infections: a data linkage study. *Br J Gen Pract* 2002; 52: 187-93.
26. Dowell J, Pitkethly M, Bain J, Martin S. A randomised controlled trial of delayed antibiotic prescribing as a strategy for managing uncomplicated respiratory tract infection in primary care. *Br J Gen Pract* 2001; 51: 200-5.
27. National Institute for Health and Clinical Excellence. NICE clinical guideline 69 Respiratory tract infections – antibiotic prescribing. Prescribing of antibiotics for self-limiting respiratory tract infections in adults and children in primary care. (Updated July 2008). En: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG69FullGuidelineAppendices.pdf>; consultado el 26/3/2011.
28. Smucny J, Becker L, Glazier R. Beta2 agonists for acute bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD001726.
29. Peces-Barba G, Barberà JA, Agustí A, et al. Diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease: joint guidelines of the Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR) and the Latin American Thoracic Society (ALAT). *Arch Bronconeumol* 2008; 44: 271-81.
30. Chapman KR, Mannino DM, Soriano JB, et al. Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006; 27: 188-207.
31. Sivori ML, Sáenz CB, Riva Posse C. Mortalidad por asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica en Argentina en el período 1980-1998. *Medicina (B Aires)* 2001; 61: 513-21.
32. Miravittles M, Jardim JR, Zitto T, et al. Pharmacoeconomic study of antibiotic therapy for exacerbations of chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease in Latin America. *Arch Bronconeumol* 2003; 39: 549-53.
33. GOLD executive committee. Global initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. En: [www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com); consultado el 11/2/2011.
34. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; 106: 196-204.
35. Miravittles M. Do we need new antibiotics for treating exacerbations of COPD? *Ther Adv Respir Dis* 2007; 1: 61-76.
36. Stockley RA, O'Brien C, Pye A, Hill SL. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbation of COPD. *Chest* 2000; 117: 1638-45.
37. Miravittles M, Murio C, Guerrero T, Gisbert R; DAFNE Study Group. Decisiones sobre antibioticoterapia y farmacoeconomía en la EPOC. Pharmacoeconomic evaluation of acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD. *Chest* 2002; 121: 1449-55.
38. 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.

39. Brunton S, Carmichael BP, Colgan C, et al. Acute exacerbation of chronic bronchitis: a primary care consensus guideline. *Am J Manag Care* 2004; 10: 689-96.
40. Blasi F. Atypical pathogens and respiratory tract infections. *Eur Respir J* 2004; 24: 171-81.
41. Filler J, Ede A, Schaberg T, Niederman MS, Mauch H, Lode H. Infective exacerbations of chronic bronchitis: relation between bacteriologic etiology and lung function. *Chest* 1998; 113: 1542-48.
42. Miravittles 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 in Bacterial Infections in COPD. *Chest* 1999; 116: 40-6.
43. Saint S, Bent S, Vittinghoff E, Grady D. Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. A meta-analysis. *JAMA* 1995; 273: 957-60.
44. Puhan MA, Vollenweider D, Latsch T, Steurer J, Steurer-Stey C. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: when are antibiotics indicated? A systematic review. *Respir Res* 2007; 8: 30.
45. Stoller JK. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Eng J Med* 2002; 346: 988-94.
46. Sethi S, Muscarella K, Evans N, Klingman KL, Grant BJ, Murphy TF. Airway inflammation and etiology of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 2000; 118: 1557-65.
47. Gompertz S, O'Brien C, Bayley DL, Hill SL, Stockley RA. Changes in bronchial inflammation during acute exacerbations of chronic bronchitis. *Eur Respir J* 2001; 17: 1112-9.
48. Daniels JM, Schoorl M, Snijders D, et al. Procalcitonin vs. C-reactive protein as predictive markers of response to antibiotic therapy in acute exacerbations of COPD. *Chest* 2010; 138: 1108-15.
49. Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, et al; ProHOSP Study Group. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 302: 1059-66.
50. Grupo de Trabajo de SIREVA II Informe Regional de SIREVA II: Organización Panamericana de la Salud. Informe Regional de SIREVA II, 2010: datos por país y por grupo de edad sobre las características de los aislamientos de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis* en procesos invasores. Washington D.C.: OPS, 2011. En: [http://new.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&task=blogcategory&id=3609&Itemid=3953](http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_content&task=blogcategory&id=3609&Itemid=3953); consultado el 27/6/2012.
51. Siempos II, Dimopoulos G, Korbila IP, Manta K, Falagas ME. Macrolides, quinolones and amoxicillin/clavulanate for chronic bronchitis: a meta-analysis. *Eur Respir J* 2007; 29: 1127-37.
52. McIvor RA. Antibiotics in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Can Fam Physician* 2009; 55: 15-6.
53. Donner CF. Acute exacerbation of chronic bronchitis: need for an evidence-based approach. *Pul Pharmacol Ther* 2006; 19: 4-10.
54. Singh A. Quinolones to treat acute bacterial exacerbation of chronic bronchitis in TB endemic areas: a word of caution. *Eur Respir J* 2007; 30: 1233-5.
55. Balter MS, La Forge J, Low DE, Mandell L, Grossman RF; Chronic Bronchitis Working Group; Canadian Thoracic Society; Canadian Infectious Disease Society. Canadian guidelines for the management of acute exacerbations of chronic bronchitis: executive summary. *Can Respir J* 2003; 10: 248-58.
56. Soler N, Torres A, Ewig S, 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.
57. Siddiqi A, Sethi S. Optimizing antibiotic selection in healthy COPD exacerbations. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2008; 3: 31-44.
58. Falagas ME, Avgeri AG, Matthaiou DK, Dimopoulos G, Tiempos II Short-versus long-duration antimicrobial treatment for exacerbations of chronic bronchitis: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62: 442-50.
59. El Moussaoui R, Roede BM, Speelman P, Bresser P, Prins JM, Bossuyt PMM. Short-course antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD: a meta-analysis of double-blind studies. *Thorax* 2008; 63: 415-22.
60. Maraffi T, Piffer F, Cosentini R. Prophylactic antibiotic therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2010; 4: 135-42.
61. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Huchon G, Ieven M, Ortqvist A, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 2005; 26: 1138-80.
62. Stakyova T, Blacke P, Chacko E, Ram FSF, Poole P. Tratamiento profiláctico con antibióticos para la bronquitis crónica (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. En: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
63. Seemungal TA, Wilkinson TM, Hurst JR, Perera WR, Sapsoford RJ, Wedzicha JA. Long-term erythromycin therapy is associated with decreased chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 1139-47.
64. Miravittles M, Marin A, Monsó E, et al. Efficacy of moxifloxacin in the treatment of bronchial colonization in COPD. *Eur Respir J* 2009; 34: 1066-71.
65. Sethi S, Jones PW, Theron M, et al. PULSE Study Group. Pulsed moxifloxacin for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: A randomized controlled trial. *Respir Res* 2010; 11: 10.
66. Sethi S, Alder J. Intermittent moxifloxacin effective in reducing exacerbations, bacterial burden in patients with COPD-the PULSE study. 19th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 2009 Mayo 16-19 Helsinki, Finland (Poster).

-----

**SENCILLEZ DE LENGUAJE:** Todos los grandes escritores escriben con sencillez, pero a costa de grandes trabajos. Cicerón "Hay un arte de parecer sin arte". La sencillez produce la impresión de que no ha costado nada: a todos nos parece que podemos escribir como Tolstoi o Stendhal en cuanto nos pongamos a hacerlo.

Ernesto Sábato (1911-2011)

*Heterodoxia*. Buenos Aires: Emecé, 1970. p 124-5