

Consenso

Tratamiento antimicrobiano de la EPOC en el anciano

A. Torres Martí¹, J.A. Quintano Jiménez², M. Martínez Ortiz de Zárate³, C. Rodríguez Pascual⁴, J. Prieto⁵ y R. Zalacaín⁶

¹Coordinador, Instituto Clínico de Neumología y Cirugía Torácica, Hospital Clínico de Barcelona;

²Coordinador del Grupo de Trabajo de Aparato Respiratorio de SEMERGEN, Centro de Salud de Lucena, Córdoba;

³Presidente en Euskadi de la SEMES, Servicio de Urgencias, Hospital de Basurto, Vizcaya;

⁴Representante de la SEGG, Servicio de Geriátría del Hospital Meixoeiro, Vigo;

⁵Representante de la Fundación para el Estudio de la Infección, Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid;

⁶Representante del TIR, Servicio de Neumología, Hospital de Cruces, Baracaldo, Vizcaya

INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN DEL CONSENSO.

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS. REPERCUSIÓN DE LA INFECCIÓN RESPIRATORIA EN NUESTRO MEDIO. PECULIARIDADES

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) constituye un problema de salud pública de gran importancia, pues es de curso crónico y progresivo, con exacerbaciones, y puede conducir a la incapacidad y la muerte. Representa una causa frecuente de muerte en España, tanto en hombres como en mujeres, con unas cifras nada desdeñables (1).

Es una enfermedad que empieza a ser predominante a partir de la quinta década de la vida, en especial en los varones, pero afecta ampliamente a las personas mayores de 65 años, causando gran morbilidad y mortalidad (2), lo que representa un factor añadido dado el aumento de la espe-

ranza de vida y el elevado número de personas mayores de 65 años en nuestro medio (3).

Estos precedentes, además de darnos una idea de la magnitud del problema, justifican en sí mismos la iniciativa de nuestras sociedades científicas de realizar una puesta en común, desde diversos puntos de vista, de las peculiaridades y de los problemas en la atención del paciente anciano con EPOC.

En el desarrollo de este documento de consenso se ha utilizado la bibliografía médica más relevante basada en la evidencia, que abarca el periodo comprendido entre 1966 y junio de 2005, y en las referencias se incluye el nivel de evidencia de los trabajos originales. Para clasificar la evidencia del estudio y las recomendaciones se han utilizado tres categorías:

- Evidencia de nivel I: estudios bien realizados, controlados y aleatorizados.

- Evidencia de nivel II: estudios bien realizados y controlados sin aleatorización (incluyendo estudios de cohortes, series de pacientes y estudios de controles).
- Evidencia de nivel III: estudios de casos y opiniones de expertos.

La guía GOLD (4) define la EPOC como una enfermedad caracterizada por una limitación al flujo aéreo no reversible por completo, habitualmente progresiva y asociada a una respuesta inflamatoria pulmonar frente a partículas nocivas o gases, existiendo además criterios espirométricos y clínicos que establecen distintos grados de intensidad. Estas características son aceptadas por otras guías, tanto internacionales (ATS/ERS) (5) como en nuestro entorno más próximo (SEPAR) (6).

En cuanto a la verdadera incidencia de la EPOC, existen grandes dificultades para conocerla con certeza, dado que no es una enfermedad de declaración obligatoria, su diagnóstico de certeza es espirométrico y gran parte de los estudios no reúnen criterios homogéneos. En este sentido cabe destacar los resultados de un exhaustivo trabajo comparativo (7) en el cual se analizaban 32 estudios relativos a la prevalencia en diferentes áreas del mundo, siendo llamativa la gran variabilidad de las cifras, probablemente debido a los diferentes métodos de obtención de datos. Si se analizan los estudios más rigurosos, se puede establecer la prevalencia entre un 4% y un 10% según las zonas geográficas. Otras series, como la del estudio NHANES III, realizado en Estados Unidos, establecen cifras de prevalencia del 14,6% en fumadores, del 6,9% en ex fumadores y del 3,3% en no fumadores, y destacan aspectos ya conocidos, como el aumento de la prevalencia con la edad y en los varones (8).

En España, el estudio IBERPOC (9) halló una prevalencia del 9,1% en el grupo de edad entre 40 y 69 años, lo que representa alrededor de 1.200.000 personas afectadas, sin que exista diagnóstico previo de la enfermedad en el 78% de los casos, dato que confirma la dificultad de establecer la verdadera incidencia de la EPOC.

Los síntomas respiratorios, tanto agudos como crónicos, son una de las causas más frecuentes de consulta médica, al generar en nuestro país unas 38.000 visitas por millón de habitantes y año, con 3226 ingresos hospitalarios anuales por millón de habitantes (9). Todos estos datos nos dan una idea de la magnitud e importancia de esta dolencia, que es un proceso progresivo, difícilmente curable y lentamente invalidante.

Dentro del ámbito de la atención primaria en España, se considera que las infecciones bronquiales (bronquitis aguda y EPOC reagudizada por causa infecciosa) suponen el

18,7% de todas las consultas por infecciones respiratorias de vías altas y bajas (10), dato que puede orientar sobre la incidencia de la reagudización de la EPOC. En el medio hospitalario, en un estudio epidemiológico realizado en servicios de urgencias (11), las infecciones bronquiales representaban más del 70% de las infecciones respiratorias, y se podría deducir que puesto que el 42% de los pacientes incluidos presentaban EPOC, probablemente en muchos casos se trataría de exacerbaciones de origen infeccioso. Finalmente, se considera que en un hospital general los pacientes con EPOC reagudizada suponen el 2% de las urgencias médicas, con una tasa promedio anual de cuatro urgencias por mil habitantes, de los que ingresan el 40% de los casos (12).

Se debe destacar que, además de la morbilidad y del gasto que la atención a esta enfermedad origina (13), produce una alta mortalidad. En este sentido, se estima que es la cuarta causa de muerte en todo el mundo, y es posible que sea la segunda causa antes del año 2020 (14), sin desdén el aumento en la mortalidad (marcado por la edad) y su incremento en las mujeres, probablemente por el mayor consumo de tabaco.

Se aprecia que esta enfermedad tiene un peso importante en la asistencia diaria (de forma global) cuando se estudia un periodo de edad determinado, en especial los mayores de 65 años. No hay que olvidar que el perfil del paciente con EPOC incluye entre sus características la edad habitualmente mayor de 55 años.

Al analizar las peculiaridades del paciente anciano con EPOC, de entrada se puede afirmar que la edad no es un condicionante en sí misma. Si se revisan las series existentes en la bibliografía médica se hace evidente que las pruebas diagnósticas (15), las pautas de tratamiento (16) y la calidad de vida (17) no están condicionadas únicamente por la edad del anciano, sino que se debe valorar si hay otros factores que acompañen a la edad avanzada y que determinen tanto la atención sanitaria como la morbilidad y la mortalidad (18). El estado mental, el deterioro cognitivo y otras afecciones asociadas (diabetes, cardiopatía, hipertensión arterial, insuficiencia renal, etc.) condicionan diversos grados de comorbilidad (19). Por lo tanto, cuando tratemos a un anciano con EPOC se deberán considerar los condicionantes que éste pueda tener para la evolución y el planteamiento de su tratamiento (20).

DEFINICIONES

Anciano y grados de ancianidad

Definir a un sujeto como anciano es difícil, ya que en numerosas ocasiones la edad biológica no se corresponde

con la cronológica. Desde un punto de vista práctico, se ha establecido como límite los 65 años (21, 22), y así, la inmensa mayoría de los estudios consideran a los sujetos "ancianos" a partir de esa edad (23-25). A medida que aumenta la edad, los pacientes tienen más alteraciones del sistema inmunitario y también más comorbilidad, lo que hace que sean más sensibles a las infecciones, y en concreto a las respiratorias, con una mayor morbilidad (26-28). Por ello sería útil establecer diferentes grados de ancianidad en función de la edad. Hay que mencionar aparte a los sujetos ancianos que viven en residencias de la tercera edad, que suelen ser de mayor edad, con más enfermedades basales y con peor estado funcional, y en ellos las infecciones respiratorias son muy frecuentes, con una etiología más amplia y con una morbilidad más elevada (29, 30).

Bronquitis crónica

La bronquitis crónica se define clínicamente por la presencia de tos y expectoración durante más de tres meses al año y durante más de dos años consecutivos, que no se deben a otras causas conocidas (6).

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

La EPOC es un proceso patológico que se caracteriza por una limitación del flujo respiratorio, que no es completamente reversible. Por lo general, esta limitación es progresiva y se asocia con una respuesta anómala a partículas o gases nocivos, sobre todo al humo del tabaco (4).

Exacerbación

En el curso de la EPOC, lo más característico es la presencia de exacerbaciones, definidas como un empeoramiento del paciente respecto a su situación basal, más allá de la variabilidad diaria, de comienzo agudo y que requiere un cambio en la medicación habitual (31). Lo más significativo es el aumento de la disnea, a lo que se suelen añadir un aumento de la expectoración y el esputo purulento.

Criterios de gravedad

Los criterios de gravedad de una exacerbación vendrán condicionados por el grado de alteración funcional respiratoria, medida por el volumen espiratorio máximo en el pri-

mer segundo (FEV_1) (32, 33), junto con la existencia de comorbilidad y una historia de reagudizaciones frecuentes, así como por la presencia de una serie de hallazgos físicos: taquipnea, uso de músculos respiratorios accesorios, alteraciones hemodinámicas y persistencia de los síntomas tras el tratamiento inicial (5, 31).

Criterios de hospitalización

Entre el 7% y el 10% de los pacientes con una exacerbación ingresan en el hospital. Los criterios de hospitalización (5) son:

- Presencia de comorbilidad (incluyendo neumonía, arritmia cardíaca, fallo cardíaco congestivo, diabetes *mellitus* e insuficiencia renal o hepática).
- Respuesta inadecuada al tratamiento ambulatorio.
- Aumento importante de la disnea.
- Incapacidad para comer o dormir debido a la disnea.
- Empeoramiento de la hipoxemia o de la hipercapnia.
- Estado mental alterado (confusión o letargia).
- Incapacidad del paciente para cuidarse.
- Apoyo domiciliario inadecuado.
- Diagnóstico incierto.

RECOMENDACIONES CUANDO NO HAY EVIDENCIA ESPIROMÉTRICA

Cuando hay que valorar a un paciente con EPOC que presenta una exacerbación, es fundamental conocer su grado de alteración funcional previo, revelado por su FEV_1 . Éste nos condicionará el tratamiento broncodilatador que se debe administrar, y en caso de que haya que dar antibióticos, el grado de obstrucción nos orientará hacia diferentes microorganismos y nos condicionará también el tratamiento (33, 34). Sin embargo, en la realidad clínica habitual a veces no es posible conocer la alteración funcional, y entonces habrá que considerar una serie de datos clínicos que nos orientarán acerca de la gravedad y de la actitud terapéutica. Entre estos datos se considerarán la edad (>65 años), la disnea basal, la comorbilidad, el tabaquismo activo, la frecuencia de agudizaciones el año previo (≥ 4 episodios), la oxigenoterapia crónica domiciliaria, el tratamiento continuado con corticosteroides por vía sistémica, las hospitalizaciones en el año anterior y el uso de antibióticos en los pasados tres meses (35).

Recomendaciones

- Los criterios de gravedad de una exacerbación vienen condicionados por el grado de alteración funcional del paciente, medida por el FEV₁ (*Nivel II*).
- Cuando no es posible conocer el FEV₁ hay que evaluar algunos datos clínicos, como la edad, la comorbilidad, la frecuencia de agudizaciones, la oxigenoterapia crónica domiciliaria, el tratamiento antibiótico reciente y el tratamiento continuado con corticosteroides por vía sistémica (*Nivel II*).
- La edad (≥65 años) de forma aislada no es un criterio de gravedad, ni tampoco para el ingreso hospitalario de un paciente con agudización de EPOC (*Nivel II*).

¿QUIÉN DEBE RECIBIR ANTIBIÓTICOS?

En la práctica clínica, en lo que se refiere a las agudizaciones de la EPOC, los médicos deben saber diferenciar entre los pacientes que no requieren antibióticos y aquellos a los que podrían serles beneficiosos (Tabla 1). No todos los pacientes con EPOC que presentan una exacerbación tienen que ser tratados con antibióticos. Un metaanálisis (36) que revisó ensayos clínicos controlados y aleatorizados demostró un ligero beneficio con la administración de antibióticos para las exacerbaciones de la EPOC. Este metaanálisis se publicó hace unos años y la mayoría de los antibióticos incluidos en los ensayos analizados eran menos potentes que los antibióticos de que se dispone actualmente.

El ensayo aleatorizado de Anthonisen y cols. (37), publicado en 1987, demostró un efecto significativamente beneficioso de los antibióticos en aquellos pacientes que presentaban tres síntomas cardinales: incremento de la disnea, incremento del volumen del esputo e incremento de la purulencia de éste. A tales pacientes se les definió como de clase I. Además, la administración de antibióticos fue beneficiosa en los pacientes que presentaban dos síntomas cardinales, y se les clasificó como de clase II. La Fig. 1 muestra la estratificación de los pacientes con exacerbación según estos criterios.

Un artículo publicado recientemente (38) sobre pacientes con exacerbaciones no hospitalizados muestra una clara relación entre la purulencia del esputo y la presencia de bacterias. La presencia de esputo verde tuvo una sensibilidad del 94% y una especificidad del 77% para el aislamiento de bacterias en concentraciones compatibles con infección, e indica la existencia de un grupo de pacientes que pueden

Tabla 1. ¿Quién debe recibir antibióticos?

- Los pacientes con agudización tipo III de Anthonisen no deben recibir antibióticos (*Nivel I*).
- Los pacientes con agudización tipo I deben recibir antibióticos (*Nivel I*).
- Los pacientes con agudización tipo II deben recibir antibióticos si el incremento de la purulencia es uno de los síntomas cardinales (*Nivel II*).
- Todos los pacientes con exacerbación que requieran ventilación mecánica, invasiva o no invasiva, deben recibir antibióticos (*Nivel I*).

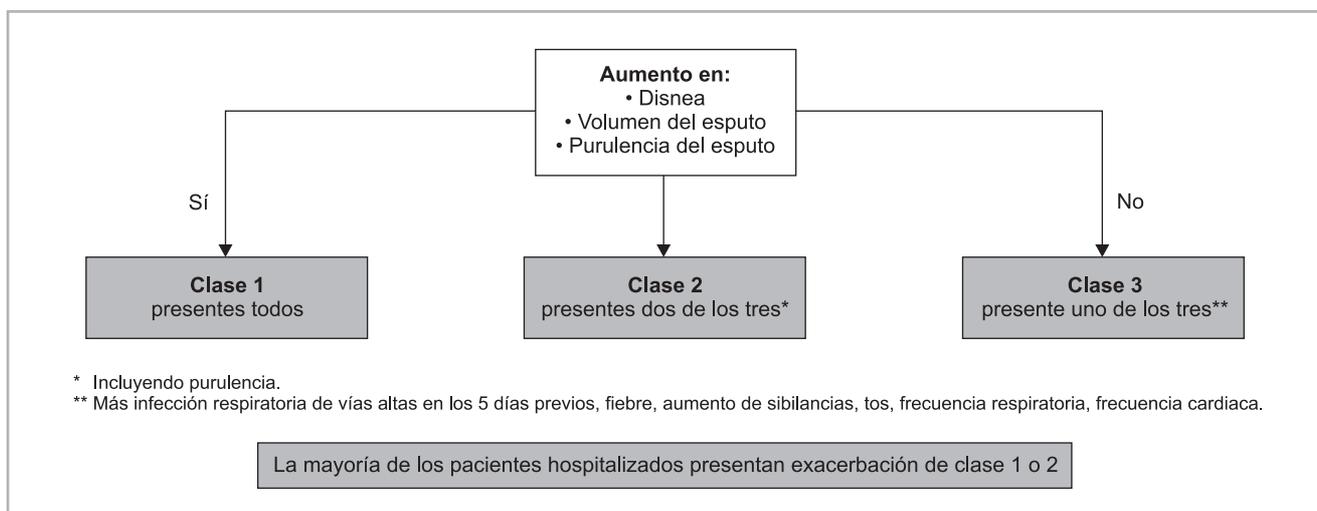


Figura 1. Clasificación de los pacientes con exacerbación de la EPOC según los criterios de Anthonisen (37).

beneficiarse de la terapia antibiótica (39). Esta información complementa el estudio de Anthonisen y cols. (37) en el sentido de que los pacientes con dos de los síntomas cardinales (clase II), incluyendo la purulencia del esputo (esputo verde), deben ser tratados con antibióticos. Sin embargo, aquel estudio fue realizado en pacientes ambulatorios, y los que requirieron ingreso hospitalario posterior quedaron excluidos. Otro estudio reciente (39) ha validado los criterios de Anthonisen en pacientes hospitalizados con EPOC exacerbada, confirmando que la purulencia (subjetiva) del esputo (verde o amarillo) es el factor que mejor refleja la presencia de bacterias.

Dos estudios aleatorizados han clarificado quién debe o no recibir antibióticos. Uno de ellos, que incluyó pacientes ambulatorios con síntomas leves (bronquitis crónica simple), no demostró efectos beneficiosos derivados de la administración de antibióticos (40). El otro (41), con pacientes con EPOC exacerbada que requirieron ventilación artificial, demostró que la no administración de antibióticos se siguió de una mayor mortalidad y una mayor incidencia de neumonía asociada al ventilador.

La mayoría de los pacientes con EPOC que requieren hospitalización tienen un grado avanzado de su enfermedad y pertenecen a las clases I y II de Anthonisen.

Es importante tener en cuenta que los criterios de Anthonisen y la clasificación propuesta en este apartado no se han validado específicamente en la población anciana. La dificultad para expectorar o simplemente la falta de apreciación del color purulento del esputo por parte del paciente pueden ser más frecuentes en los pacientes ancianos, y ello deberá tenerse en cuenta en el momento de valorar la necesidad de tratamiento antibiótico.

MICROBIOLOGÍA Y DIAGNÓSTICO MICROBIOLÓGICO

La exacerbación de la EPOC es una causa frecuente de consulta, tanto en atención primaria como en los servicios de urgencias hospitalarios, así como de ingreso en el hospital (42). La infección respiratoria, principalmente bacteriana, es la causa más habitual de la exacerbación (42). Las bacterias halladas con más frecuencia son *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* y *Chlamydomphila pneumoniae*. En pacientes con EPOC grave puede aislarse *Pseudomonas aeruginosa* (42-44). Las demás infecciones se deben a virus (gripe A y B, sincitial respiratorio y parainfluenza) y, más raramente, a otros microorganismos (*Mycoplasma pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y bacilos gramnegativos).

El diagnóstico microbiológico en la exacerbación de la EPOC se complica porque muchos de los pacientes tienen bacterias en sus secreciones respiratorias incluso en la fase estable de su enfermedad, y estos microorganismos pueden estar presentes en el momento de la exacerbación o ser realmente su causa (45). En un elevado porcentaje de pacientes se aíslan microorganismos después del tratamiento, e incluso persisten los aislados al inicio (46). La dificultad de realizar un diagnóstico etiológico de la exacerbación ha llevado a la propuesta de recomendaciones en función de las características del proceso del paciente (47).

Recomendaciones

- Tratamiento empírico, sin diagnóstico microbiológico, en los pacientes que no requieran ingreso hospitalario (*Nivel II*).
- Realizar diagnóstico microbiológico (tinción de Gram de esputo y cultivo en medios habituales) en los pacientes que requieran hospitalización con riesgo de microorganismos poco habituales o resistentes a los antibióticos (tratamientos antibióticos previos, tratamiento con corticosteroides, curso prolongado de la enfermedad, más de cuatro exacerbaciones al año y obstrucción grave de las vías respiratorias) (*Nivel II*).
- Realizar diagnóstico microbiológico en los pacientes con EPOC que deban ser ingresados en la UCI. En los pacientes sin vía aérea artificial se procesará una muestra de esputo, mientras que en los intubados y ventilados mecánicamente se deberá obtener una muestra mediante broncoaspiración. La fibrobroncoscopia con catéter telescópico es más fiable desde el punto de vista microbiológico, pero no parece proporcionar una mayor rentabilidad que la broncoaspiración (*Nivel II*).
- Realizar diagnóstico microbiológico en los pacientes que presentan una reagudización con mala respuesta al tratamiento empírico (persistencia de la agudización a las 72 horas de iniciado el tratamiento) (*Nivel II*).

Además, hay que tener en cuenta que la rentabilidad del cultivo del esputo en el anciano todavía es más baja de lo normal. La dificultad para expectorar, la escasa calidad de la expectoración y la presencia de flora habitual orofaríngea pueden dificultar el diagnóstico. En un reciente estudio (48) que valora la utilidad del cultivo del esputo en el diagnóstico de la neumonía adquirida en la comunidad se obtuvo un esputo válido en el 31,9% de los pacientes, y sólo en el 14,4% se encontraba un morfotipo predominante.

Por otro lado, el tratamiento antibiótico previo puede alterar el rendimiento de los métodos utilizados.

Otros tipos de estudio, como el hemocultivo o la determinación de anticuerpos específicos, deberán reservarse para casos particulares.

ESTRATIFICACIÓN PARA EL TRATAMIENTO Y RECOMENDACIONES ESPECÍFICAS (CLASIFICACIÓN SEPAR)

El tratamiento antibiótico de la exacerbación de la EPOC, que generalmente es empírico, debe basarse en los siguientes factores:

- Gravedad de la EPOC (en función del FEV₁).
- Existencia o no de comorbilidad significativa (diabetes mellitus, cirrosis hepática, insuficiencia renal crónica o cardiopatía).
- Riesgo de infección por *P. aeruginosa*.

La frecuencia de los principales microorganismos variará dependiendo de qué factores estén presentes, así como la probabilidad de resistencia antibiótica. Diversos estudios muestran que los pacientes con una mejor función pulmonar suelen tener agudizaciones debidas a *M. catarrhalis*, *S. pneumoniae* o *H. influenzae*, y a medida que aumenta la obstrucción (cuando el FEV₁ es menor del 50%) existe una mayor prevalencia de infección por *H. influenzae* y por patógenos gramnegativos, incluida *P. aeruginosa*.

Basándose en el grado de evidencia de los resultados de estudios y ensayos clínicos publicados, la clasificación recomendada de la exacerbación de la EPOC, atendiendo a los microorganismos causantes y al tratamiento antibiótico que se debe administrar (Tablas 2 y 3), es la siguiente:

- Grupo I: pacientes con EPOC leve (FEV₁ = 60% a 80%), de cualquier edad.
- Grupo IIa: pacientes con EPOC moderada o grave (FEV₁ <60%), sin factores de riesgo para sufrir infección por *P. aeruginosa*, y todos los que presentan comorbilidad.

Tabla 2. Clasificación de las exacerbaciones de la EPOC en relación con los microorganismos más probables.

Grupo	Definición	Microorganismos más probables
I	EPOC leve	<i>H. influenzae</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>M. catarrhalis</i>
IIa	EPOC – Con comorbilidad – Moderada/grave – Sin riesgo de <i>P. aeruginosa</i>	Idem grupo I + enterobacterias
IIb	EPOC – Moderada/grave con riesgo de <i>P. aeruginosa</i>	Idem grupo IIa* + <i>P. aeruginosa</i>

*Posible participación de *S. aureus* resistente a la meticilina y de enterobacterias con factores de resistencia añadidos.

Tabla 3. Pautas de tratamiento antibiótico empírico de las exacerbaciones de la EPOC.

Grupo	Definición	Tratamiento oral	Tratamiento parenteral	Nivel de evidencia
I	EPOC leve	Amoxicilina-ácido clavulánico Telitromicina Azitromicina Claritromicina		I
IIa	EPOC – Con comorbilidad – Moderada/grave – Sin riesgo de <i>P. aeruginosa</i>	Amoxicilina-ácido clavulánico Telitromicina Levofloxacino Moxifloxacino	Levofloxacino Cefalosporinas tercera generación Amoxicilina-ácido clavulánico	I
IIb	EPOC – Moderada/grave con riesgo de <i>P. aeruginosa</i>	Levofloxacino Ciprofloxacino	Betalactámico con actividad frente a <i>P. aeruginosa</i> + levofloxacino/ciprofloxacino/aminoglucósido	I

- Grupo Ib: pacientes con EPOC moderada o grave ($FEV_1 < 40\%$ a 60%), con factores de riesgo para *P. aeruginosa*.

Antes de estratificar a los pacientes para el tratamiento se debe decidir si procede o no administrar antibióticos; en el caso de estar indicados se deben elegir aquéllos con una cobertura suficiente frente a los microorganismos más frecuentes.

Grupo I

Estudios realizados en pacientes representativos de este grupo han revelado que los microorganismos que predominan, por orden de frecuencia, son *H. influenzae*, *S. pneumoniae* y *M. catarrhalis* (49-54). En España, hasta el 40% de las cepas de *H. influenzae* y más del 90% de las de *M. catarrhalis* son productoras de betalactamasas, y por lo tanto resistentes a las ampicilinas; en cuanto a *S. pneumoniae*, el 40% de las cepas son resistentes a la penicilina y a los macrólidos.

Entre los antibióticos que se pueden emplear en este grupo está la asociación amoxicilina-ácido clavulánico, que es activa frente a los microorganismos predominantes. Se deben utilizar dosis altas de amoxicilina (875/125 mg cada 8 horas, durante 10 días) para conseguir, en plasma y en las secreciones bronquiales, concentraciones superiores a la concentración mínima inhibitoria (CMI) para la mayoría de las cepas de neumococo resistentes a la penicilina. Determinados factores hacen sospechar la existencia de neumococos con sensibilidad disminuida a los betalactámicos: pacientes mayores de 65 años, enfermedad pulmonar crónica, alcohólicos, inmunodeprimidos, pacientes con diversas enfermedades asociadas, en contacto con niños en guarderías, que hayan recibido tratamiento con betalactámicos en los tres meses previos, o que hayan sido ingresados en el hospital en los últimos meses por cualquier motivo (ver normativas SEPAR [55]).

La prescripción de amoxicilina no es recomendable en nuestro medio, ya que además del inconveniente de la gran resistencia del neumococo y de la sensibilidad disminuida de *H. influenzae* y *M. catarrhalis*, productores de betalactamasas, hay estudios que muestran que su empleo en las agudizaciones de la EPOC se asocia a una elevada tasa de recaídas (56).

La telitromicina, antimicrobiano del grupo de los cetólidos, es activa frente a un amplio número de bacterias, entre las que se incluyen, además de los microorganismos atípicos, *H. influenzae*, *M. catarrhalis* y *S. pneumoniae*, incluso las cepas resistentes a los betalactámicos y los macrólidos (57, 58). Sus mayores ventajas estriban en un espectro de

actividad circunscrito a los patógenos existentes en estas infecciones y en su ventajosa posología (administración en dosis única diaria durante cinco días) (59).

Las nuevas fluoroquinolonas (moxifloxacino y levofloxacino) son activas frente a un alto porcentaje de cepas de *H. influenzae* y *S. pneumoniae*, y consiguen concentraciones en la secreción bronquial varias veces superiores a las CMI de estos microorganismos (60-63). Se han descrito varios factores que sugieren la posible resistencia del neumococo a las fluoroquinolonas: presencia de EPOC, origen nosocomial de la infección, residencia en asilo de ancianos y exposición previa a las fluoroquinolonas, llegando a desaconsejar la monoterapia empírica con fluoroquinolonas en los pacientes inmunodeprimidos tratados con dichos antibióticos en los cuatro meses previos (55). Por estos motivos, el uso de estos antibióticos en los pacientes del grupo I debe ser restringido y, en cualquier caso, deben utilizarse con precaución, puesto que al riesgo ya descrito para el neumococo se añaden dos riesgos más: la aparición de resistencias en patógenos no respiratorios y la supresión de un tratamiento ideal para los casos más graves y evolucionados de estas infecciones.

Dentro del grupo de los macrólidos, los fármacos que se deben utilizar son la azitromicina y la claritromicina. En España, alrededor del 40% de las cepas de neumococo son resistentes a los macrólidos (42, 64- 67). Se han descrito dos tipos de resistencia: una de alto grado (CMI de eritromicina ≥ 16 mg/l), por alteraciones del RNA ribosómico, que afecta a todos los macrólidos y es insensible al incremento de las dosis; y otra de bajo grado (CMI entre 1 y 8 mg/l), relacionada con un incremento de la actividad de la bomba de achique citoplasmática, que afecta únicamente a los macrólidos con moléculas de 14 y 15 átomos. Esta última es minoritaria en España y se vence al aumentar las dosis (42, 55, 66, 67). Sin embargo, este grado de resistencia parece no traducirse de una forma clara en los estudios *in vivo*; así, en una revisión de ensayos clínicos en los que se utilizaba claritromicina en pacientes con exacerbación de su EPOC, tuvo una eficacia clínica similar a la de otros antibióticos (68, 69). Esta eficacia de la claritromicina puede deberse, entre otras razones, a la elevada concentración que alcanza en los líquidos y tejidos respiratorios, o a su efecto antiinflamatorio (70, 71). Aun así, el uso de macrólidos en áreas de alta incidencia de *S. pneumoniae* resistente a este grupo de antimicrobianos debe ser cauteloso.

Por último, en la familia de los betalactámicos, y dentro del grupo de las cefalosporinas, un fármaco de administración por vía oral de reciente aparición es el cefditore-

no, que puede ser útil en el tratamiento de las exacerbaciones de la EPOC por su actividad frente a *S. pneumoniae*, superior a la del resto de las cefalosporinas, y también ante *H. influenzae* y *M. catarrhalis* (72, 73), aunque parece no aportar nada al arsenal terapéutico ya existente y no disponemos de suficiente experiencia clínica en nuestro medio.

Grupo II

En los pacientes incluidos en este grupo, a medida que disminuye el FEV₁ predominan *H. influenzae* y *M. catarrhalis* sobre *S. pneumoniae*, y aparece *P. aeruginosa* cuando la EPOC es más grave (74, 75).

El grupo se subclasifica en IIa y IIb, según el riesgo de sufrir una infección por *P. aeruginosa*, que se establece por padecer una EPOC grave con un FEV₁ <30%, hospitalización reciente, aislamiento del patógeno en exacerbaciones previas o colonización estable, y frecuente uso de antibióticos en el año previo (más de cuatro ciclos de antibióticos). En este sentido, recientes estudios revelan que el factor de riesgo más importante es el tratamiento antibiótico en los tres meses anteriores (76) (Tabla 4).

Para los pacientes incluidos en el grupo IIa (sin criterios de riesgo de infección por *P. aeruginosa* y bacilos entéricos), no hospitalizados, y en los ancianos en particular, la vía de administración de elección es la oral. Se recomienda el empleo de amoxicilina-ácido clavulánico, telitromicina y las nuevas fluoroquinolonas (levofloxacino, moxifloxacino). Hay una hipótesis cada vez más evidente de que con el uso de fluoroquinolonas se incrementa la erradicación bacteriana, lo que llevaría consigo una reducción de los síntomas más temprana y un aumento de los intervalos libres de síntomas entre agudizaciones, en comparación con las cefalosporinas y los macrólidos (77, 78). En este sentido, parece que la telitromicina, por sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas, podría com-

Tabla 4. Factores de riesgo de infección por *P. aeruginosa* en la exacerbación de la EPOC.

- Hospitalización reciente.
- Reciente administración de antibióticos (tres últimos meses).
- Alteración funcional grave (FEV₁ <30%).
- Colonización o aislamiento previo de *P. aeruginosa*.

portarse como las fluoroquinolonas. Además, estos antibióticos (telitromicina y fluoroquinolonas) tienen la ventaja de que se pueden administrar en una sola toma al día, con el consiguiente beneficio que supone mejorar el cumplimiento terapéutico en las personas ancianas, que suelen estar polimedizadas por su frecuente comorbilidad.

Si el paciente está hospitalizado, se puede considerar el tratamiento parenteral con levofloxacino, amoxicilina-ácido clavulánico o una cefalosporina, como cefotaxima o ceftriaxona, las cuales tienen una buena actividad frente a los patógenos habituales en este grupo (79), así como la ventaja de su posible administración, en caso necesario, una vez al día por vía intramuscular. Sin embargo, sólo el levofloxacino tiene una biodisponibilidad del 100%, lo que determina la misma concentración plasmática tanto por vía parenteral como oral, lo que se debe tener en cuenta al programar un tratamiento secuencial.

En los pacientes incluidos en el grupo IIb (con criterios de riesgo de *P. aeruginosa*), el tratamiento de elección es una fluoroquinolona antipseudomónica: levofloxacino o ciprofloxacino. El ciprofloxacino es activo frente a *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *P. aeruginosa* y otros microorganismos gramnegativos, y es poco activo frente a *S. pneumoniae* (microorganismo poco frecuente en este grupo IIb). Al administrarse por vía oral, debemos usarlo a altas dosis (750 mg/12 h) (80, 81). Como hemos dicho, también se puede usar levofloxacino, ya que los parámetros farma-

Tabla 5. Dosis de los antimicrobianos recomendados en el tratamiento de la exacerbación de la EPOC (90).

Antimicrobiano	Duración total	Vía oral	Vía parenteral
Amoxicilina-ácido clavulánico	8 días	875-125 mg/8 h	2 g-200 mg/8 h
Azitromicina	3 días	500 mg/24 h	–
Cefepima		–	1-2 g/12 h
Cefotaxima		–	1-2 g/8 h
Ceftriaxona		–	1-2 g/24 h
Ciprofloxacino	10 días	500-750 mg/12 h	400 mg/8-12 h
Claritromicina	7 días	1000 mg/24 h	
Levofloxacino	5 días	500 mg/24 h	500 mg/24 h
Moxifloxacino	5 días	400 mg/24 h	–
Telitromicina	5 días	800 mg/24 h	–

codinámicos (área bajo la curva/CMI) se pueden superponer a los del ciprofloxacino, con la ventaja de la cobertura de los grampositivos y de otros gramnegativos involucrados en estas infecciones (82).

Datos españoles recientes indican que hasta el 30% de los aislamientos de *P. aeruginosa* son resistentes a las fluoroquinolonas (83), por lo que en casos graves es conveniente iniciar el tratamiento por vía parenteral con un antibiótico betalactámico antipseudomónico (cefepima, imipenem, meropenem o piperacilina-tazobactam), preferiblemente asociado a una fluoroquinolona antipseudomónica (levofloxacino o ciprofloxacino) o a un aminoglucósido (tobramicina o amikacina). En este sentido, cabe destacar que el uso de un aminoglucósido en infecciones respiratorias pulmonares no parece mejorar la respuesta en comparación con el betalactámico en monoterapia (55, 82, 84-86). Así, las recientes normativas de la ATS/IDSA para el tratamiento de la neumonía nosocomial recomiendan el uso de fluoroquinolonas en estas combinaciones, por su sinergia (82, 85-87) y por su elevada concentración en el moco bronquial.

La duración del tratamiento de una exacerbación de EPOC es muy variable en función del antibiótico que se utilice. Existen datos que avalan que la dosis única diaria, la pauta corta y la dosis eficaz más elevada son los parámetros a considerar en la elección del antibiótico más adecuado en este tipo de pacientes, dando por hecho que la eficacia y la erradicación bacteriológica son factores inherentes a los antimicrobianos recomendados en este documento.

Según la ficha técnica de los antimicrobianos recomendados, la duración del tratamiento oscila entre tres y diez días. Sólo la telitromicina y el cefditoreno tienen aprobada esta indicación en cinco días. Las fluoroquinolonas (levofloxacino y moxifloxacino) deben administrarse entre siete y diez días, y los betalactámicos entre diez y catorce días. De todas formas, diversos estudios indican que el empleo de levofloxacino y moxifloxacino durante cinco días es suficiente, y comparable a los siete a diez días de los antibióticos betalactámicos y los macrólidos (59, 61, 88, 89).

Las dosis de los diferentes antimicrobianos se resumen en la Tabla 5.

Con los antibióticos mencionados es relativamente frecuente la aparición de efectos secundarios no deseados (generalmente leves o moderados), sobre todo en el paciente hospitalizado (91). A pesar de las peculiaridades fisiológicas y de la comorbilidad en la vejez, hay estudios que no encuentran una relación significativa entre el efecto adverso y la edad de los pacientes tratados (92, 93). No obstante, hay que tener una actitud precavida, teniendo en cuenta la comorbilidad de los pacientes (hepatopatía, nefropatía, cardiopatía, etc.), la medicación coadyuvante que reciben y

sus posibles interacciones (teofilinas, digoxina, diuréticos, acenocumarol, etc.). La mayoría de las veces los efectos adversos son gastrointestinales y se solucionan con dieta, cambio de antibiótico o empleando la vía sistémica.

Recomendaciones

- La estratificación terapéutica de la exacerbación de la EPOC en tres grupos (I, IIa, IIb) está condicionada por el estadio de la EPOC, la comorbilidad y el riesgo de infección por *P. aeruginosa* (Nivel II).
- Al empeorar la función pulmonar, los patógenos que predominan son *H. influenzae* y *P. aeruginosa* (Nivel II).
- Los antibióticos a emplear en el grupo I son telitromicina, amoxicilina-ácido clavulánico y los macrólidos (con las consideraciones comentadas en el texto) (Nivel I).
- Los antibióticos a emplear en el grupo IIa son las fluoroquinolonas, amoxicilina-ácido clavulánico y telitromicina (si no hay riesgo de infección por *P. aeruginosa* ni por bacterias gramnegativas entéricas) (Niveles I y II).
- Los antibióticos de elección para el grupo IIb (con riesgo de infección por *P. aeruginosa*) son ciprofloxacino y levofloxacino (Niveles I y II).
- La vía oral es la recomendada en el ámbito ambulatorio. Se recomiendan dosis únicas diarias y pauta corta (Niveles I y II).

PECULIARIDADES DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EN EL ANCIANO

En el proceso de envejecimiento, además del deterioro de las funciones orgánicas y psíquicas se producen también modificaciones que afectan al propio consumo de fármacos y a la respuesta obtenida con su utilización (94). Entre los factores causantes del diferente uso de los fármacos en el anciano se incluyen cambios farmacodinámicos y farmacocinéticos, factores psicosociales, pluripatología e incumplimiento terapéutico. Además, la prevalencia de polifarmacia, definida como el consumo concomitante de cinco o más fármacos, es más elevada en los mayores de 65 años, en los pacientes con hospitalización previa y en los ingresados en servicios de larga estancia.

Cambios farmacocinéticos

En los ancianos se producen cambios que afectan a la biodisponibilidad del fármaco y pueden obligar a modificar sus dosis. Los cambios afectan a la absorción (tanto por

la vía digestiva como por la intramuscular), a la distribución (alterando el volumen plasmático y la concentración y distribución de las proteínas plasmáticas), al metabolismo (incrementando la semivida de los fármacos) y a la excreción renal. Esto podría tener importancia para algunos fármacos como la eritromicina o las penicilinas sensibles al ácido, que se degradan en el estómago si no se vehiculan adecuadamente para su administración. En otros casos (betalactámicos, aminoglucósidos, macrólidos, cotrimoxazol, etc.) será preciso modificar las dosis o monitorizar el antibiótico. La implicación clínica será mayor para aquellos fármacos con margen terapéutico estrecho y mayor proporción de eliminación renal.

Factores psicosociales

En los pacientes ancianos puede haber una disminución de la capacidad intelectual, con las consiguientes alteraciones de memoria, que unido a la necesidad de tomar varios medicamentos en horarios distintos, a la falta de supervisión y a las deficiencias y dificultades secundarias a las enfermedades que frecuentemente padecen, hacen que deba investigarse de forma expresa el seguimiento de las pautas posológicas prescritas antes de valorar el efecto conseguido.

A estos factores hay que sumar el elevado consumo de medicamentos no prescritos por ningún médico, ya que estos pacientes utilizan con excesiva frecuencia los botiquines caseros para automedicarse (95).

Pluripatología

Diversos procesos crónicos tienen una elevada incidencia en la vejez, contribuyendo al mayor consumo de fármacos. Además, estos procesos favorecen la aparición de complicaciones como son la deshidratación, las tromboembolias, las infecciones urinarias, las úlceras por presión o las neumonías por aspiración, que a su vez requerirán el empleo de otros fármacos.

Todas estas circunstancias constituyen en sí mismas un posible riesgo de interacciones y de toxicidad nada despreciable, que puede influir en la respuesta atribuible a los fármacos.

Incumplimiento terapéutico

Se entiende por cumplimiento terapéutico el grado hasta el cual la conducta del paciente, en términos de tomar los medicamentos, seguir las dietas o ejecutar los cambios en el estilo de vida, coincide con la prescripción clínica. Entre el 25% y el 50% de todos los pacientes ambulatorios no siguen la pauta de tratamiento como les ha indicado el mé-

dico. Algunos estudios indican que en los pacientes mayores de 65 años se duplica la proporción de los que siguen mal el tratamiento (del 32% al 69%) cuando se prescriben más de tres fármacos, mientras que en los adultos jóvenes la diferencia es menor (del 28% al 33%). Esta situación también parece estar relacionada con el mayor número de fármacos que precisan los ancianos. Son muchos los factores que se han relacionado con el mal cumplimiento terapéutico: alteraciones sensoriales, incapacidad funcional, deterioro cognitivo, trastornos afectivos, dificultades para manejar los envases y entender las instrucciones, etc. Sin embargo, el factor que mejor predice el que un anciano no siga bien una pauta terapéutica es el número total de medicamentos utilizados y de sus dosis. Además, casi la cuarta parte de los incumplimientos se debe a incompreensión de las instrucciones recibidas (96). Parece conveniente utilizar, en la medida de lo posible, medicamentos con posología una vez al día, y en este sentido cada vez contamos con más opciones, como los nuevos macrólidos (claritromicina "unidía") y algunos otros.

Efectos adversos

En términos generales, los antibióticos más utilizados en atención primaria son bien tolerados. Sus principales reacciones adversas (97) son:

- Amoxicilina-ácido clavulánico: alteración de la flora y de la motilidad intestinal. Raramente se observan colitis pseudomembranosa, nefritis intersticial, anemia, leucocitopenia y trombocitopenia, aumento moderado de transaminasas y hepatitis colestásica. En los pacientes con insuficiencia renal es necesario ajustar las dosis.
- Cefditoreno: diarrea en más de un 10% de los pacientes, estómago revuelto, sarpullido, dolor de cabeza, mareos y candidiasis vaginal. No obstante, algunos efectos secundarios pueden ser más graves, como alteraciones gastrointestinales entre las que destacan cólico grave, diarrea aguda (incluso colitis pseudomembranosa), náuseas y vómitos, y otros como fiebre, convulsiones, dolor inexplicado de articulaciones o músculos, y piel u ojos amarillentos. Además, no debe administrarse cefditoreno con antiácidos inhibidores de la H_2 ni con probenecida.
- Eritromicina, azitromicina, claritromicina y telitromicina: pueden causar alteraciones gastrointestinales (dolor, náuseas y vómitos), hepatitis colestásica, cefaleas y alteraciones cutáneas. Los macrólidos potencian el efecto de los corticosteroides, la digoxina, la teofilina y la ciclosporina, e interfieren la absorción oral de la zidovudina. La telitromicina presenta interacciones medica-

mentos con la digoxina, el itraconazol, la cisaprida y el ketoconazol. La insuficiencia renal eleva las concentraciones séricas de la claritromicina.

- Levofloxacino, moxifloxacino y ciprofloxacino: en un porcentaje muy pequeño de pacientes pueden producirse alteraciones gastrointestinales (náuseas, vómitos, dolor y diarrea), efectos sobre el SNC (cefalea, mareo, insomnio, confusión, etc.) y eritema. Pueden aumentar la concentración de los antiinflamatorios no esteroideos. Por su parte, el moxifloxacino puede tener algún efecto cardiotoxicóxico, y el ciprofloxacino puede causar reacciones adversas, principalmente gastrointestinales, con una frecuencia ligeramente mayor.

FALTA DE RESPUESTA. EVALUACIÓN Y ACTITUD TERAPÉUTICA

Entre un 10% y un 25% de los pacientes con agudizaciones de su EPOC presentan una falta de respuesta o fracaso del tratamiento. Este hecho es de gran importancia porque ocasiona más morbilidad para el paciente y también un aumento importante del coste sanitario, ya que el paciente tiene que acudir más veces al médico, se le suele administrar un nuevo tratamiento, casi siempre antibiótico, e incluso a veces tiene que ingresar en el hospital. Ha habido diversos estudios que han sopesado los factores de riesgo de mala respuesta al tratamiento (49, 56, 81, 98-101); haciendo un resumen de ellos, los factores más significativos son la edad mayor de 65 años, la alteración funcional muy grave (con un FEV₁ <35%), la disnea grave, una comorbilidad significativa, más de cuatro exacerbaciones en los últimos 12 meses, el ingreso en el hospital por una agudización en el año previo, el empleo de oxigenoterapia crónica domiciliaria, el uso de corticosteroides por vía sistémica en los últimos tres meses y el tratamiento antibiótico inadecuado.

Ante un paciente que no responde habría que hacer una nueva evaluación clínica, valorando en primer lugar si el tratamiento broncodilatador es el adecuado o es insuficiente, y sobre todo si se han administrado o no corticosteroides sistémicos, cuya eficacia en la recuperación de estos cuadros está bien demostrada (102, 103). Habría que descartar también otras causas de la agudización que no sean infecciosas (como las cardiológicas), y otras menos probables, como la embolia pulmonar, la neumonía o el neumotórax. Para ello, si nos encontramos en el medio ambulatorio sería conveniente hacer una radiografía de tórax, y si estamos en el medio hospitalario realizaremos pruebas más específicas.

Si la causa del fracaso parece infecciosa, representada fundamentalmente por la coloración del esputo (amarillo o verde), habría que intentar obtener una muestra de éste para ver si el cuadro está originado por un microorganismo no cubierto o resistente al antibiótico empleado, y administrar de forma empírica (hasta tener los resultados de los cultivos) un nuevo antibiótico, el cual debería tener una amplia cobertura que abarcara los microorganismos más frecuentes (*H. influenzae*, *S. pneumoniae* y *M. catarrhalis*), las enterobacterias e incluso *P. aeruginosa* si el paciente presenta algún factor de riesgo para ella.

Recomendaciones

- La alteración funcional grave es el mayor factor de riesgo de mala respuesta al tratamiento (*Nivel II*).
- Los corticosteroides sistémicos son muy eficaces en la recuperación de las agudizaciones (*Nivel I*), y hay que valorar su empleo en los pacientes con falta de respuesta.
- Ante la falta de respuesta hay que descartar otros procesos que no sean de origen infeccioso (*Nivel II*).
- Cuando el cuadro parece claramente infeccioso y hay mala respuesta, se debe cambiar el antibiótico administrado (*Nivel III*).

PREVENCIÓN, SEGUIMIENTO Y ATENCIÓN DOMICILIARIA

Prevención de las reagudizaciones

Los aspectos de la prevención en EPOC más directamente relacionados con nuestro tema son los referentes a las reagudizaciones (y sus complicaciones y tratamiento a corto o largo plazo), así como la prevención para la mejora del cumplimiento terapéutico, siempre difícil en este tipo de pacientes. La prevención de las reagudizaciones (104) es el objetivo preventivo más importante de los planteados en el tratamiento global de la EPOC.

Ciclos de antibióticos

Una revisión sistemática de nueve ensayos identifica que la administración cíclica de antibióticos no reduce de forma significativa la frecuencia de reagudizaciones por paciente, pero sí el número de días de discapacidad, aunque la asociación es débil ($p = 0.05$). Los propios revisores plantean dudas sobre las implicaciones clínicas de estos

hallazgos. Los estudios analizados son previos a 1970, por lo que el patrón microbiológico y de sensibilidades a los antibióticos es diferente en la actualidad. Además, esta pauta de tratamiento aumentaría los costes, las resistencias bacterianas y los efectos adversos (105).

Mucolíticos y antioxidantes

Un metaanálisis de 23 estudios indica que estos fármacos reducen un 29% las reagudizaciones de la EPOC, así como los días de tratamiento antibiótico. No se encontró influencia en la tasa de hospitalizaciones (106). No obstante, existen dudas sobre estos resultados por la heterogeneidad de los estudios y por tratarse de pacientes con EPOC leve. Otro ensayo clínico reciente no encontró diferencias en las reagudizaciones ni en el descenso del VEMS en los pacientes tratados con 600 mg diarios de n-acetilcisteína frente a los tratados con placebo (107).

Corticosteroides inhalados

Existen datos que apoyan que los corticosteroides inhalados disminuyen la tasa de reagudizaciones un 30% mientras se mantiene el tratamiento. En el estudio TRISTAN sólo se demostraron diferencias frente a placebo, sin obtener ventaja en cuanto a las reagudizaciones del tratamiento con fluticasona frente a salmeterol (108). Otros estudios, de carácter observacional, han encontrado un descenso del 29% en las rehospitalizaciones por agudización y un 20% a 30% en la mortalidad en los pacientes tratados con corticosteroides inhalados (109), pero estos datos están pendientes de confirmarse en ensayos clínicos en marcha (110).

En los pacientes de edad avanzada, los corticosteroides inhalados tienen efectos sistémicos dependientes de la dosis, como fragilidad cutánea, descenso de las concentraciones de cortisol, balance óseo negativo con aumento del riesgo de fracturas vertebrales y de cadera, así como de desarrollo de cataratas y glaucoma (111).

Broncodilatadores de acción prolongada

Constituyen la piedra angular del tratamiento del paciente con EPOC estable (112) y se han demostrado eficaces en el descenso de las reagudizaciones, las hospitalizaciones y, en el caso de los anticolinérgicos de acción prolongada (tiotropio), del tiempo hasta la primera hospitalización. Los fármacos agonistas β_2 de acción prolongada presentan similares resultados que los corticosteroides en la disminu-

ción de las reagudizaciones, aunque no se ha comparado el tiotropio frente a los corticosteroides inhalados.

Inmunizaciones

La vacuna antigripal se ha revelado como la intervención más eficaz y mejor estudiada en los pacientes de edad avanzada en general, y en aquellos con enfermedades pulmonares crónicas en particular (113-117). Existen pocos estudios que se hayan centrado en pacientes de edad avanzada con EPOC, y por ello las evidencias de que se dispone son menores. En resumen, podría establecerse que la vacuna antigripal en esta población reduce un 50% los ingresos hospitalarios por infección respiratoria aguda y la mortalidad relacionada con la gripe.

La vacuna neumocócica parece influir en el descenso de las reagudizaciones en los pacientes con EPOC, pero hay menos evidencias que con la vacuna antigripal.

Rehabilitación

En general, los estudios realizados muestran una mejora de la disnea, de la capacidad de esfuerzo y de la calidad de vida del paciente, pero no indican que la rehabilitación respiratoria disminuya la frecuencia de reagudizaciones (117-119). Un pequeño estudio concluyó que un programa intensivo de rehabilitación y educación orientado al autocontrol de la enfermedad por parte de los pacientes puede disminuir las reagudizaciones en un 17% y los ingresos hospitalarios en un 24%, aunque la reproducibilidad y la viabilidad de este estudio en la práctica clínica habitual son dudosas (120).

Recomendaciones

- En pacientes con EPOC moderada o grave y reagudizaciones frecuentes debe considerarse el uso de corticosteroides inhalados (*Nivel I*).
- Los broncodilatadores de acción prolongada deben utilizarse como tratamiento básico de los pacientes con EPOC y disnea persistente, por proporcionar, entre otras ventajas, una disminución de las reagudizaciones (*Nivel I*).
- Todos los pacientes de edad avanzada con EPOC deben recibir vacunación antigripal (*Nivel I*).
- Todos los pacientes de edad avanzada con EPOC deben recibir vacuna neumocócica una vez (*Nivel II*).
- Rehabilitación respiratoria (*Nivel I*).

Prevención de la progresión

Tabaco

El abandono del hábito tabáquico y su prevención han demostrado fehacientemente una mejora en los parámetros de función respiratoria y en las variables clínicas y de calidad de vida de los pacientes con EPOC, independientemente de su edad (121, 122).

Oxigenoterapia

Aunque existe un consenso universal en cuanto a las indicaciones y utilidad de la oxigenoterapia a largo plazo, no disponemos de evidencias que nos indiquen que este tratamiento comporte una disminución de las reagudizaciones. Su alta recomendación en los pacientes con insuficiencia respiratoria se basa en los incuestionables efectos sobre la supervivencia y la calidad de vida, indicada por el grado de disnea.

Recomendaciones

- Abandono del hábito tabáquico (*Nivel I*).
- Oxigenoterapia domiciliaria (*Nivel I*).

Prevención de las complicaciones

Rehabilitación y deterioro funcional

Los beneficios indirectos de los programas de rehabilitación podrían ser la mejora de la capacidad funcional para las actividades cotidianas en los pacientes de edad avanzada. Aunque esto no se ha determinado en estudios (en los cuales la capacidad funcional de los pacientes se mide por escalas de disnea y tolerancia al esfuerzo), sí se ha demostrado una mejoría funcional de los pacientes ancianos. Esta mejoría es similar en la primera vejez (65 a 75 años) y en los más ancianos (mayores de 75 años) (117).

Corticosteroides y desarrollo de osteoporosis y fracturas

Los corticosteroides sistémicos e inhalados tienen efectos secundarios a largo plazo (123-128). La indicación del tratamiento preventivo de osteoporosis y fracturas en los pacientes que reciben corticosteroides sistémicos o ciclos frecuentes de éstos está bien definida. No está tan claro cómo debe llevarse a cabo este tratamiento en pacientes de edad avanzada (bifosfonatos o suplementos de calcio y vitamina D), ni tampoco en aquellos en que el tratamiento corticosteroide se administre por vía inhalatoria. En este

último caso, los estudios encuentran dificultades metodológicas para contestar a la cuestión del efecto sobre la masa ósea y las fracturas a largo plazo (efecto dependiente de la dosis y del tiempo). Los bifosfonatos han demostrado aumentar la masa ósea de los pacientes, incluyendo aquellos con enfermedades respiratorias, aunque el número de ancianos incluidos en los ensayos es escaso. No obstante, los estudios en pacientes con enfermedad respiratoria se han limitado casi exclusivamente a asmáticos y se ha estudiado la mejoría de la masa ósea para la disminución de las fracturas. Ante el beneficio obtenido en series generales y la mejoría de la masa ósea en pacientes con asma, se recomienda su uso en los pacientes con tratamiento corticosteroide sistémico y en aquellos con tratamiento inhalado a altas dosis sostenido. Se deben administrar simultáneamente calcio y vitamina D para evitar la hipocalcemia.

Recomendaciones

- En los pacientes en tratamiento con corticosteroides sistémicos o inhalados a largo plazo debe considerarse la utilización de tratamiento preventivo de osteoporosis y fracturas (*Nivel II*).
- Prevención del deterioro funcional con rehabilitación (*Nivel I*).

Iniciativas para la mejora del cumplimiento terapéutico

El principal patrón de incumplimiento en cuanto a dosis es el de omisión, errores en cantidad, intervalo y frecuencia, y el uso de fármacos no prescritos. Con objeto de conseguir un buen cumplimiento del tratamiento se han sugerido diversas estrategias, como controlar la polifarmacia, evitar dosificaciones intermitentes o que requieran muchas dosis al día, seleccionar la presentación del medicamento más adecuada para cada paciente, informarle (mejor por escrito) de la utilidad de cada medicación, de cómo debe tomarla y de cuáles son los efectos secundarios que pueden aparecer, conseguir que se deshaga de los medicamentos que no forman parte del régimen terapéutico, etc. (96).

Seguimiento

Los programas de hospitalización a domicilio (129-132) se han mostrado tan eficaces como la hospitalización convencional en el tratamiento de las reagudizaciones. La hospitalización a domicilio presenta unas tasas de mortalidad y frecuencia de reingreso similares a la hospitalización convencional, pero con una importante reducción de

costes y una mayor preferencia por parte de los enfermos. Los criterios de hospitalización a domicilio están estandarizados para cualquier proceso patológico, y los pacientes con EPOC reagudizada que se incluyeron en los ensayos no cumplían ningún criterio de hospitalización de los que habitualmente se reconocen en las guías de práctica clínica. La atención domiciliaria corre a cargo de enfermeras cualificadas, con la supervisión de equipos médicos especializados.

No se han comparado los equipos de hospitalización a domicilio con la atención prestada en el domicilio por otro tipo de equipos como los de atención primaria, equipos de soporte y atención domiciliaria, o equipos consultores y de seguimiento de servicios de geriatría.

Recomendaciones

- La hospitalización a domicilio constituye una alternativa asistencial tan eficaz como la hospitalización convencional en los pacientes con reagudizaciones de su EPOC seleccionados (Nivel I).

BIBLIOGRAFÍA

- Comité Científico del Estudio IBERPOC. *Proyecto IBERPOC: Un estudio epidemiológico de la EPOC en España*. Arch Bronconeumol 1997; 33: 293-929 (Nivel II).
- Manfreda, J., Mas, Y., Litven, W. *Morbidity and mortality from chronic obstructive pulmonary disease*. Am Rev Respir Dis 1989; 140: 19-26 (Nivel II).
- Hurd, S. *The impact of COPD on lung health worldwide. Epidemiology and incidence*. Chest 2000; 117: 1-4 (Nivel II).
- Pauwels, R.A., Buist, A.S., Calverley, P., Jenkins, C.R., Hurd, S. *Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO global initiative for chronic obstructive lung disease*. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 1256-76 (Nivel II).
- Celli, B.R., MacNee, W. *Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: A summary of the ATS/ERS position paper*. Eur Respir J 2004; 23: 932-946 (Nivel III).
- Barberá, J.A., Peces-Barba, G., Agustí, A.G.N. y cols. *Guía clínica para el diagnóstico y el tratamiento de la EPOC*. Arch Bronconeumol 2001; 37: 297-316 (Nivel III).
- Halbert, R.J., Isonaka, S., George, D., Iqbal, A. *Interpreting COPD prevalence estimates: What is the true burden of the disease?* Chest 2003; 123: 1684-1692 (Nivel II).
- Mannino, D.M., Homa, D.M., Akimbami, L.J., Ford, E.S., Redd, S.C. *COPD Surveillance—United States, 1971-2000*. MWMR 2002; 51: 1-16 (Nivel II).
- Sobradillo, V., Miravittles, M., Jiménez, C.A. y cols. *Estudio IBERPOC en España: Prevalencia de síntomas respiratorios habituales y de limitación crónica al flujo aéreo*. Arch Bronconeumol 1999; 35: 159-166 (Nivel II).
- Romero, J., Rubio, M., Corral, O., Pacheco, S., Agudo, E., Picazo, J.J. *Estudio de las infecciones respiratorias extrahospitalarias*. Enferm Infecc Microbiol Clin 1997; 15: 289-298 (Nivel III).
- Grupo para el Estudio de la Infección en Urgencias. Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias. *Estudio epidemiológico de las infecciones en el área de urgencias*. Emergencias 2000; 12: 80-89 (Nivel II).
- Ballester, F., Pérez-Hoyos, S., Rivera, M.L. y cols. *Patrones de frecuentación y factores asociados al ingreso en el hospital de las urgencias hospitalarias por asma y por enfermedad pulmonar obstructiva crónica*. Arch Bronconeumol 1999; 35: 20-26 (Nivel II).
- Masa, J.F., Sobradillo, V., Villasante, C. y cols. *Costes de la EPOC en España. Estimación a partir de un estudio epidemiológico poblacional*. Arch Bronconeumol 2004; 40: 72-79 (Nivel II).
- Murray, C.J.L., López, A.D. *Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study*. Lancet 1997; 349: 1498-1504 (Nivel II).
- Pezzoli, L., Giardini, G., Consonni, S. y cols. *Quality of spirometric performance in older people*. Age Ageing 2003; 32: 43-46 (Nivel II).
- Narsavage, G.L., Naylor, M.D. *Factors associated with referral of elderly individuals with cardiac and pulmonary disorders for home care services following hospital discharge*. J Gerontol Nurs 2000; 26: 14-20 (Nivel III).
- Yohannes, A.M., Roomi, J., Waters, K., Connolly, M.J. *Quality of life in elderly patients with COPD: Measurement and predictive factors*. Respir Med 1998; 92: 1231-1236 (Nivel I).
- Pistelli, R., Lange, P., Miller, D.L. *Determinants of prognosis of COPD in the elderly: Mucus, hypersecretion, infections, cardiovascular comorbidity*. Eur Respir J 2003; 40 (Suppl.): 10-14 (Nivel II).
- Peruzza, S., Sergi, G., Vianello, A. y cols. *Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in elderly subjects: Impact on functional status and quality of life*. Respir Med 2003; 97: 612-617 (Nivel I).
- Yohannes, A.M., Hardy, C.C. *Treatment of chronic obstructive pulmonary disease in older patients: A practical guide*. Drugs Aging 2003; 20: 209-228 (Nivel III).
- Kessel, H. *La edad como criterio*. Med Clin (Barc) 1998; 110: 736-739.
- Zalacaín, R., Torres, A. *Pneumonia in the elderly*. Clin Pulm Med 2004; 11: 210-218.
- Riquelme, R., Torres, A., El-Ebiary, M. y cols. *Community-acquired pneumonia in the elderly. A multivariate analysis of risk and prognostic factors*. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154: 1450-1455 (Nivel II).
- Houston, M.S., Silverstein, M.D., Suman, V.J. *Risk factors for 30-day mortality in elderly patients with lower respiratory tract infection*. Arch Intern Med 1997; 157: 2190-2195 (Nivel II).
- Zalacaín, R., Torres, A., Celis, R. y cols. *Community-acquired pneumonia in the elderly: Spanish multicentre study*. Eur Respir J 2003; 21: 294-302 (Nivel II).
- Kaplan, V., Angus, D.C., Griffin, M., Clermont, G., Watson, R.S., Linde-Zwirble, W.T. *Hospitalized community-acquired pneumonia in the elderly. Age and sex related patterns of care and outcome in the United States*. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: 766-772 (Nivel II).
- Fernández-Sabé, N., Carratalá, J., Rosón, B. y cols. *Community-acquired pneumonia in very elderly patients. Causative organisms, clinical characteristics and outcomes*. Medicine 2003; 82: 159-169 (Nivel II).
- El-Solh, A.A., Sikka, P., Ramadan, F., Davies, J. *Etiology of severe pneumonia in the very elderly*. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 645-651 (Nivel II).

29. Martínez-Moragón, E., García, L., Serra, B., Fernández, E., Gómez, A., Julve, R. *La neumonía adquirida en la comunidad en ancianos: Diferencias entre los que viven en residencias y en domicilios particulares*. Arch Bronconeumol 2004; 40: 547-552 (Nivel II).
30. El-Solh, A.A., Pietrantonio, C., Bhat, A. y cols. *Microbiology of severe aspiration pneumonia in institutionalized elderly*. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167: 1650-1654 (Nivel II).
31. Rodríguez-Roisín, R. *Toward a consensus definition for COPD exacerbations*. Chest 2000; 117: 398S-401S.
32. Miravittles, M., Guerrero, T., Mayordomo, C., Sánchez-Agudo, L., Nicolau, F., Segú, J.L., on behalf of the EOLO group. *Factors associated with increased risk of exacerbation and hospital admission in a cohort of ambulatory COPD patients: A multiple logistic regression analysis*. Respiration 2000; 67: 495-501 (Nivel II).
33. Eller, J., Ede, A., Schaberg, T., Niederman, M.S., Mauch, H., Lode, H. *Infective exacerbations of chronic bronchitis. Relation between bacteriologic etiology and lung function*. Chest 1998; 113: 1542-1548 (Nivel II).
34. Miravittles, M., Espinosa, C., Fernández-Laso, E., Martos, J.A., Maldonado, J.A., Gallego, M. *Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD*. Chest 1999; 116: 40-46 (Nivel II).
35. Grupo de Trabajo de la Asociación Latinoamericana del Tórax. *Actualización de las recomendaciones ALAT sobre la exacerbación infecciosa de la EPOC*. Arch Bronconeumol 2004; 40: 315-325.
36. Saint, S., Bent, S., Vittinghoff, E., Grady, D. *Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. A meta-analysis*. JAMA 1995; 273: 957-960.
37. Anthonisen, N.R., Manfreda, J., Warren, C.P., Hershfield, E.S., Harding, G.K., Nelson, N.A. *Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease*. Ann Intern Med 1987; 106: 196-204.
38. Stockley, R.A., O'Brien, C., Pye, A., Hill, S.L. *Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD*. Chest 2000; 117: 1638-1645.
39. Soler, N., Agustí, C., Angrill, J., Puig de la Bellacasa, J., Torres, A. *The significance of sputum purulence in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: A bronchoscopic study*. Thorax; en prensa.
40. Evans, A.T., Husain, S., Durairaj, L., Sadowski, L.S., Charles-Damte, M., Wang, Y. *Azithromycin for acute bronchitis: A randomized, double-blind, controlled trial*. Lancet 2002; 359: 1648-1654.
41. Nouira, S., Marghli, S., Belghith, M., Besbes, L., Elatrous, S., Abroug, F. *Once daily oral ofloxacin in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation requiring mechanical ventilation: A randomized placebo-controlled trial*. Lancet 2001; 358: 2020-2025.
42. Álvarez-Sala, J.L., Cimas, E., Masa, J.F. y cols. *Recomendaciones para la atención al paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica*. Arch Bronconeumol 2001; 37: 269-278.
43. Álvarez, F., Bouza, E., García-Rodríguez, J.A. y cols. *Segundo documento de consenso sobre uso de antimicrobianos en la exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica*. Arch Bronconeumol 2003; 39: 274-282.
44. Sobradillo, V., Miravittles, M., Gabriel, R. y cols. *Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD. Results of the IBER-POC Multicentre Epidemiological Study*. Chest 2000; 118: 981-989.
45. Groenewegen, K.H., Wouters, E.F. *Bacterial infections in patients requiring admission for an acute exacerbation of COPD; a 1-year prospective study*. Respir Med 2003; 97: 770-777.
46. Álvarez, F., Bouza, E., García-Rodríguez, J.A. y cols. *Uso de antimicrobianos en la exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica*. Aten Primaria 2001; 28: 415-424.
47. Monsó, E. *Colonización bronquial en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica: Algo se esconde debajo de la alfombra*. Arch Bronconeumol 2004; 40: 543-546.
48. García-Vázquez, E., Marcos, M.A., Mensa, J. y cols. *Assessment of the usefulness of sputum culture for diagnosis of community-acquired pneumonia using the PORT Predictive Scoring System*. Arch Intern Med 2004; 164: 1807-1811.
49. Ball, P., Harris, J.M., Lowson, D. y cols. *Acute infective exacerbation of chronic bronchitis*. QJM 1995; 88: 61-68 (Nivel II).
50. DeAbate, C.A., Henry, D., Bensch, G. y cols. *Sparfloxacin vs ofloxacin in the treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis: A multicenter, double-blind, randomized, comparative study*. Sparfloxacin Multicenter ABECB Study Group. Chest 1998; 114: 120-130 (Nivel I).
51. Anzueto, A., Niederman, M.S., Tillotson, G.S. *Etiology, susceptibility, and treatment of acute bacterial exacerbations of complicated chronic bronchitis in the primary care setting: Ciprofloxacin 750 mg b.i.d. versus clarithromycin 500 mg b.i.d.* Bronchitis Study Group. Clin Ther 1998; 20: 885-900 (Nivel I).
52. Monso, E., Ruiz, J., Rosell, A. y cols. *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: 1316-1320 (Nivel II).
53. Ball, P., Make, B. *Acute exacerbations of chronic bronchitis: An international comparison*. Chest 1998; 113 (Suppl.): 199-204 (Nivel III).
54. File, T.M., Jr., Jacobs, M.R., Poole, M.D., Wynne, B. *Outcome of treatment of respiratory tract infections due to Streptococcus pneumoniae, including drug-resistant strains, with pharmacokinetically enhanced amoxicillin/clavulanate*. Int J Antimicrob Agents 2002; 20: 235-247 (Nivel I).
55. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). *Normativas para el diagnóstico y el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad*. Arch Bronconeumol 2005; 41: 272-289.
56. Adams, S.G., Melo, J., Luther, M., Anzueto, A. *Antibiotics are associated with lower relapse rates in outpatients with acute exacerbations of COPD*. Chest 2000; 117: 1345 (Nivel II).
57. Morosini, M.I., Cantón, R., Loza, E. y cols. *In vitro activity of telithromycin against Spanish Streptococcus pneumoniae isolates with characterized macrolide resistance mechanisms*. Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 2427-2431 (Nivel II).
58. Kucukbasmaci, O., Gonullu, N., Aktas, Z., Berkiten, G.D. *In vitro activity of telithromycin compared with macrolides and fluoroquinolones against Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae and Moraxella catarrhalis*. Int J Antimicrob Agents 2003; 22: 497-501 (Nivel II).
59. Aubier, M., Aldons, P.M., Leak, A. y cols. *Telithromycin is as effective as amoxicillin/clavulanate in acute exacerbations of chronic bronchitis*. Respir Med 2002; 96: 862-871 (Nivel I).
60. Blondeau, J.M., Tillotson, G.S. *Antimicrobial susceptibility patterns of respiratory pathogens – A global perspective*. Semin Respir Infect 2000; 15: 195-207 (Nivel III).
61. Wilson, R., Kubin, R., Ballin, I. y cols. *Five day moxifloxacin therapy compared with 7 day clarithromycin therapy for the treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis*. J Antimicrob Chemother 1999; 44: 501-513 (Nivel III).

62. Lorenz, J., Thate-Waschke, I.M., Mast, O. y cols. *Treatment outcomes in acute exacerbations of chronic bronchitis: Comparison of macrolides and moxifloxacin from the patient perspective.* J Int Med Res 2001; 29: 74-86 (Nivel II).
63. Shah, P.M., Maesen, F.P., Dolmann, A., Vetter, N., Fiss, E., Wesch, R. *Levofloxacin versus cefuroxime axetil in the treatment of acute exacerbation of chronic bronchitis: Results of a randomized, double-blind study.* J Antimicrob Chemother 1999; 43: 529-539 (Nivel I).
64. García de Lomas, J., García-Rey, C., López, L., Gimeno, C. *Susceptibility patterns of bacteria causing community-acquired respiratory infections in Spain: The SAUCE project.* J Antimicrob Chemother 2002; 50 (Suppl. 2): 21-26 (Nivel II).
65. García, J.A., Baquero, F., García, J. y cols. *Antimicrobial susceptibility of 1422 Haemophilus influenzae isolates from respiratory tract infections in Spain: Results of a 1-year (1996-97) multicenter surveillance study: Spanish Surveillance Group for Respiratory Pathogens.* Infection 1999; 27: 265-267 (Nivel II).
66. Gronewegen, K.H., Schol, A.M.W.J., Wouters, E.F.M. *Mortality and mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD.* Chest 2003; 124: 459-467 (Nivel II).
67. Incalzi, R.A., Fusco, L., De Rosa, M. y cols. *Comorbidity contributes to predict mortality of patients with chronic obstructive pulmonary disease.* Eur Respir J 1997; 10: 2794-2800 (Nivel II).
68. Anzueto, A., Norris, S. *Clarithromycin in 2003: Sustained efficacy and safety in an era of rising antibiotic resistance.* Int J Antimicrob Agents 2004; 24: 1-17 (Nivel I).
69. Lode, H., Eller, J., Linnhoff, A., Ioanas, M., Evaluation of Therapy-Free Interval in COPD Patients Study Group. *Levofloxacin versus clarithromycin in COPD exacerbation: Focus on exacerbation-free interval.* Eur Respir J 2004; 24: 947-953 (Nivel I).
70. Gotfried, M.H. *Comparison of bacteriologic eradication of Streptococcus pneumoniae by clarithromycin and reports of increased antimicrobial resistance.* Clin Ther 2000; 22: 2-14 (Nivel III).
71. Gotfried, M.H. *Macrolides for the treatment of chronic sinusitis, asthma and COPD.* Chest 2004; 125 (Suppl. 2): 52-60 (Nivel III).
72. Guay, D.R. *Review of cefditoren, an advanced-generation, broad-spectrum oral cephalosporin.* Clin Ther 2001; 23: 1924-1937 (Nivel III).
73. Clark, C.L., Nagay, K., Dewasse, B.E. y cols. *Activity of cefditoren against respiratory pathogens.* J Antimicrob Chemother 2002; 50: 33-41 (Nivel II).
74. Soler, N., Torres, A., Ewig, S. y cols. *Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) requiring mechanical ventilation.* Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: 1498-1505 (Nivel II).
75. Fagon, J.Y., Chastre, J., Trouillet, J.L. y cols. *Characterization of distal bronchial microflora during acute exacerbation of chronic bronchitis. Use of the protected specimen brush technique in 54 mechanically ventilated patients.* Am Rev Respir Dis 1990; 142: 1004-1008 (Nivel II).
76. Monso, E., García-Aymerich, J., Soler, N. y cols., EFRAM Investigators. *Bacterial infection in exacerbated COPD with changes in sputum characteristics.* Epidemiol Infect 2003; 131: 799-804 (Nivel II).
77. Balter, M.S., La Forge, J., Low, D.E. y cols. *Canadian guidelines for the management of acute exacerbations of chronic bronchitis.* Can Respir J 2003; 10: 3B-32B (Nivel III).
78. Wilson, R., Allegra, L., Huchon, G. y cols., MOSAIC Study Group. *Short-term and long-term outcomes of moxifloxacin compared to standard antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis.* Chest 2004; 125: 953-964 (Nivel I).
79. Grossman, R.F. *Cost-effective therapy for acute exacerbations of chronic bronchitis.* Semin Respir Infect 2000; 15: 71-81 (Nivel II).
80. Miravittles, M. *Treatment failure of acute exacerbations of chronic obstructive airways disease risk factors and clinical relevance.* Med Clin (Barc) 2002; 119: 304-314 (Nivel III).
81. Dewan, N.A., Rafique, S., Kanwar, B. y cols. *Acute exacerbation of COPD: Factors associated with poor treatment outcome.* Chest 2000; 117: 662-671 (Nivel II).
82. Loza, E., Cantón R., Pascual, A. y cols. *Programa SENTRY (España) 1999-2000.* Enferm Infecc Microbiol Clin 2003; 21: 404-409.
83. Bouza, E., García-Garrote, F., Cercenado, E. y cols., Grupo Español para el Estudio de Pseudomonas aeruginosa. *Pseudomonas aeruginosa: A multicenter study in 136 hospitals in Spain.* Rev Esp Quimioterap 2003; 16: 41-52 (Nivel II).
84. Boselli, E., Breilh, D., Rimmelé, T. y cols. *Pharmacokinetics and intrapulmonary diffusion of levofloxacin in critically ill patients with severe community-acquired pneumonia.* Crit Care Med 2005; 33: 104-109.
85. FDA. Ficha técnica de Levaquin IV de 500 y 750 mg.
86. FDA. Ficha técnica de Cipro IV.
87. *Guidelines for the management of adults with hospital acquired, ventilator associated and healthcare associated pneumonia.* Am J Resp Crit Care Med 2005; 171: 388-416.
88. Chodosh, S., DeAbate, C.A., Haverstock, D. y cols. *Short-course moxifloxacin therapy for treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis.* Respir Med 2000; 94: 18-27 (Nivel I).
89. Masterton, R.G., Burley, C.J. *Randomized, double-blind study comparing 5- and 7-day regimens of oral levofloxacin in patients with acute exacerbation of chronic bronchitis.* Int J Antimicrob Agents 2001; 18: 503-512 (Nivel I).
90. Fichas técnicas de amoxicilina-ácido clavulánico, azitromicina, cefepima, cefotaxima, ceftriaxona, ciprofloxacino, claritromicina, levofloxacino, moxifloxacino y telitromicina.
91. Finch, R., Schurmann, D., Collins, O. y cols. *Randomized controlled trial of sequential intravenous (i.v.) and oral moxifloxacin compared with sequential i.v. and oral co-amoxiclav with or without clarithromycin in patients with community-acquired pneumonia requiring initial parenteral treatment.* Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 1746-1754 (Nivel I).
92. Heyd, A., Haverstock, D. *Retrospective analysis of the safety profile of oral and intravenous ciprofloxacino in a geriatric population.* Clin Ther 2000; 22: 1239-1250 (Nivel II).
93. Andriole, V.T., Haverstock, D.C., Choudhri, S.H. *Retrospective analysis of the safety profile of oral moxifloxacin in elderly patients enrolled in clinical trials.* Drug Saf 2005; 28: 443-452 (Nivel II).
94. Vargas Castrillón, E., De Miguel Gallo, V., Moreno González, A. *Los fármacos como factor de riesgo en el anciano.* En: Ribera Casado, J.M., Gil Gregorio, P. (Eds.). Factores de riesgo en la patología geriátrica. Editores Médicos, Madrid 1996; 235-245.
95. Orero, A., González, J., Prieto, J., por el Grupo de Estudio del Uso Racional de los Antibióticos Orales (URANO). *Antibióticos en los hogares españoles. Implicaciones médicas y socioeconómicas.* Med Clin (Barc) 1997; 109: 782-785.
96. Grupo de Trabajo sobre Incumplimiento. *Incumplimiento terapéutico en los ancianos.* Med Clin (Barc) 1993; 100: 736-740.
97. García Sánchez, J.E., López, R., Prieto, J. (Eds.). *Antimicrobianos en medicina.* Prous Science, Barcelona 1999.
98. Miravittles, M. *Fracaso en el tratamiento de las agudizaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Factores de riesgo e importancia clínica.* Med Clin (Barc) 2001; 119: 304-314.

99. Miravittles, M., Murio, C., Guerrero, T., on behalf of the DAFNE Study Group. *Factors associated with relapse after ambulatory treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. A prospective multicenter study in the community.* Eur Respir J 2001; 17: 928-933 (Nivel II).
100. Connors, A.F., Dawson, N.V., Thomas, C. y cols. *Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive pulmonary disease.* Am J Respir Crit Care Med 1996; 154: 959-967 (Nivel II).
101. Seemungal, T.A., Donaldson, G.C., Bhowmik, A., Jeffries, D.J., Wedzicha, J.A. *Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease.* Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: 1418-1422 (Nivel II).
102. Niewoehner, D.E., Erbland, M.L., Deupree, R.H. y cols. *Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease.* N Engl J Med 1999; 340: 1941-1947 (Nivel I).
103. Davies, L., Angus, R.M., Calverley, P.M.A. *Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: A prospective randomised controlled trial.* Lancet 1999; 354: 456-460 (Nivel I).
104. Niewoehner, D.E. *Interventions to prevent chronic obstructive pulmonary disease exacerbations.* Am J Med 2004; 117: 41S-48S.
105. Staykova, T., Black, P., Chacko, E., Ram, F.S.F., Poole, P. *Prophylactic antibiotic therapy for chronic bronchitis (Cochrane review).* En: The Cochrane Library, Issue 4. John Wiley & Sons, Chichester 2004.
106. Poole, P.J., Black, P.N. *Oral mucolytic drugs for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Systematic review.* BMJ 2001; 322: 1271-1274.
107. Decramer, M., Rutten-van Molken, M., Dekhuijzen, P.N. y cols. *Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): A randomised placebo-controlled trial.* Lancet 2005; 365: 1552-1560.
108. Calverley, P., Pauwels, R., Vestbo, J., for the TRISTAN (Trial of Inhaled Steroids And Long-Acting β_2 Agonists) Study Group. *Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: A randomised controlled trial.* Lancet 2003; 361: 449-456.
109. Soriano, J.B., Vestbo, J., Pride, N.B., Kiri, V., Maden, C., Maier, W.C. *Survival in COPD patients after regular use of fluticasone propionate and salmeterol in general practice.* Eur Respir J 2002; 20: 819-825.
110. Vestbo, J., TORCH Study Group. *The TORCH (Towards a Revolution in COPD Health) survival study protocol.* Eur Respir J 2004; 24: 206-210.
111. Hubbard, R., Tattersfield, A. *Inhaled corticosteroids, bone mineral density and fracture in older people.* Drugs Aging 2004; 21: 631-638.
112. *Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. [Actualización 2004].* En: <http://www.goldcopd.com>
113. Nichol, K.L., Baken, L., Nelson, A. *Relation between influenza vaccination and outpatient visits, hospitalization, and mortality in elderly persons with chronic lung disease.* Ann Intern Med 1999; 130: 397-403.
114. Howells, C.H.L., Tyler, L.E. *Prophylactic use of influenza vaccine in patients with chronic bronchitis.* Lancet 1961; ii: 1428-1432.
115. Wongsurakiat, P., Maranetra, K.N., Wasi, C., Kositanont, U., Dejsomritrutai, W., Charoenratanakul, S. *Acute respiratory illness in patients with COPD and the effectiveness of influenza vaccination.* Chest 2004; 125: 2011-2020.
116. Nichol, K.L., Baken, L., Wuorenma, J., Nelson, A. *The health and economic benefits associated with pneumococcal vaccination of elderly persons with chronic lung disease.* Arch Intern Med 1999; 159: 2437-2442.
117. Couser, J.I., Guthmann, R., Amadeh, M.A., Kane, C.S. *Pulmonary rehabilitation improves exercise capacity in older elderly patients with COPD.* Chest 1995; 107: 730-734.
118. Griffiths, T.L., Burr, M.L., Campbell, I.A. y cols. *Results at 1 year of outpatient multidisciplinary pulmonary rehabilitation: A randomised controlled trial.* Lancet 2000; 355: 362-368.
119. Ries, A.L., Kaplan, R.M., Myers, R., Prewitt, L.M. *Maintenance after pulmonary rehabilitation in chronic lung disease: A randomized trial.* Am J Respir Crit Care Med 2003; 167: 880-888.
120. Bourbeau, J., Julien, M., Maltais, F. y cols. *Reduction of hospital utilization in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A disease-specific self-management intervention.* Arch Intern Med 2003; 163: 585-591.
121. Anthonisen, N.R., Connett, J.E., Kiley, J.P. y cols. *Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study.* JAMA 1994; 272: 1497-1505.
122. Wagena, E.J., Van der Meer, R.B., Ostelo, R.J., Jacobs, J.E., Van Schayck, C.P. *The efficacy of smoking cessation strategies in people with chronic obstructive pulmonary disease: Results from a systematic review.* Respiratory Medicine 2004; 98: 805-815.
123. Gluck, O., Colice, G. *Recognizing and treating glucocorticoid-induced osteoporosis in patients with pulmonary diseases.* Chest 2004; 125: 1859-1876.
124. McEvoy, C.E., Ensrud, K.E., Bender, E. y cols. *Association between corticosteroid use and vertebral fractures in older men with chronic obstructive pulmonary disease.* Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: 704-709.
125. Alsaeedi, A., Sin, D.D., McAlister, F.A. *The effects of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review of randomized placebo-controlled trials.* Am J Med 2002; 113: 59-65.
126. Hubbard, R.B., Smith, C.J., Smeeth, L., Harrison, T.W., Tattersfield, A.E. *Inhaled corticosteroids and hip fracture: A population-based case-control study.* Am J Respir Crit Care Med 2002; 166: 1563-1566.
127. Cumming, R.G., Mitchell, P., Leeder, S.R. *Use of inhaled corticosteroids and the risk of cataracts.* N Engl J Med 1997; 337: 8-14.
128. Garbe, E., LeLorier, J., Boivin, J.F., Suissa, S. *Risk of ocular hypertension or open-angle glaucoma in elderly patients on oral glucocorticoids.* Lancet 1997; 350: 979-982.
129. Ram, F.S.F., Wedzicha, J.A., Wright, J., Greenstone, M. *Hospital at home for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (Cochrane review).* En: The Cochrane Library, Issue 2. John Wiley & Sons, Chichester 2004.
130. Shepperd, S., Harwood, D., Gray, A., Vessey, M., Morgan, P. *Randomised controlled trial comparing hospital at home care with inpatient hospital care. II: Cost minimisation analysis.* BMJ 1998; 316: 1791-1799.
131. Jones, J., Wilson, A., Parker, H. y cols. *Economic evaluation of hospital at home versus hospital care: Cost minimisation analysis of data from randomised controlled trial.* BMJ 1999; 319: 1547-1550.
132. Wilson, A., Parker, H., Wynn, A. y cols. *Randomised controlled trial of effectiveness of Leicester hospital at home scheme compared with hospital care.* BMJ 1999; 319: 1542-1546.