

## Opinión

# EPOC y colonización bacteriana: implicaciones terapéuticas

J. Gómez<sup>1</sup>, V. Baños<sup>1</sup> y E. García Martín<sup>2</sup>

*Servicios de <sup>1</sup>Medicina Interna-Infeciosas y <sup>2</sup>Neumología, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia*

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es la enfermedad de base más frecuente en los pacientes hospitalizados en los Servicios de Medicina Interna de los hospitales de España. Las exacerbaciones se producen con mayor incidencia en los pacientes con mayor grado de colonización bacteriana y en los que presentan cambios en la flora de acuerdo con su perfil evolutivo. Además, representa la cuarta o quinta causa de muerte de las personas mayores de 65 años en España y Estados Unidos (1). Por todo ello es de gran importancia estructurar los criterios principales para su manejo clínico, teniendo como base fundamental la influencia y la significación clínico-terapéutica de la colonización bacteriana, y su tipo y grado durante la evolución de la enfermedad, puesto que su adecuado tratamiento se asocia con una mayor eficacia y menor estancia hospitalaria y mortalidad.

### DEFINICIÓN DE COLONIZACIÓN

Se denomina colonización a la concentración de bacterias en la mucosa bronquial de los pacientes con EPOC, que varía entre 1000 UFC/ml en situación de estabilidad clínica y >1000 UFC/ml en las exacerbaciones, pudiéndose demostrar que el mayor índice de colonización se asocia con un incremento de la expectoración y del número de descompensaciones en los pacientes estables (2).

### SIGNIFICACIÓN CLÍNICA

En diversos estudios se ha podido analizar el mecanismo de acción de la colonización bacteriana, encontrándose que actúa mediante la liberación de productos bacterianos y elastasas, lo cual conduce a una serie de alteraciones tales como daño de las células epiteliales de la mucosa bronquial, empeoramiento del transporte mucociliar, aumento de la inflamación y de la secreción bronquial, y empeoramiento de la función pulmonar.

Sin embargo, existe controversia, ya que el papel de la colonización en modular la inflamación y la obstrucción respiratoria de la EPOC no es bien conocido (3-8).

Como factores de riesgo del grado de colonización destacan fundamentalmente la gravedad de la obstrucción respiratoria y el tabaquismo (9).

### PATRONES DE COLONIZACIÓN

El grado y el tipo de colonización van a estar muy relacionados con varios factores: el grado de obstrucción respiratoria, los antecedentes de instrumentaciones e ingresos hospitalarios previos, y las infecciones y uso previo de antibióticos, tipo, duración del tratamiento y número de ciclos recibidos.

El diagnóstico microbiológico (2, 10, 11) es muy difícil de obtener en estos pacientes; se documenta en el 33% a 51,7% de las exacerbaciones, relacionándose en gran medida con la mayor purulencia del esputo.

### Patrón clásico

Características de base:

- Obstrucción moderada
- Sin ingresos hospitalarios previos
- Sin antibióticos previos adecuados para infecciones respiratorias

Tipo de microorganismos aislados:

- *Haemophilus influenzae*: 36% a 73%
- *Streptococcus pneumoniae* 18% a 33%
- *Moraxella catarrhalis*: 9% a 20%

### Patrón moderno o evolutivo

#### Tipo I

Características de base:

- Obstrucción grave o muy grave
- Uso previo de macrólidos, cefalosporinas orales o ciprofloxacino
- Sin ingresos hospitalarios en las seis semanas anteriores

Tipo de microorganismos aislados

- *Streptococcus pneumoniae*: 46,7%
- *Haemophilus influenzae*: 23,3%
- Enterobacterias: 5% a 18%

#### Tipo II

Características de base:

- Obstrucción grave o muy grave
- Ingresos hospitalarios en las seis semanas anteriores
- Uso previo de amoxicilina-ácido clavulánico o fluoroquinolonas y corticosteroides previos
- Oxigenoterapia domiciliaria

Tipo de microorganismos aislados:

- *Streptococcus pneumoniae*: 13% a 20%
- *Haemophilus influenzae*: 13% a 29%
- Gramnegativos y *Pseudomonas aeruginosa*: 54% a 73%.

### Otros microorganismos

En el 10% de las exacerbaciones en los pacientes con obstrucciones graves o muy graves se describe la presencia

de patógenos intracelulares (*Chlamydomphila pneumoniae* y *Legionella pneumophila*). Por ello, en estos pacientes sería de gran interés su valoración (10, 12-15), especialmente si no han recibido tratamiento antimicrobiano con buena actividad frente a estos agentes, como macrólidos, estólidos o las modernas fluoroquinolonas para infecciones respiratorias.

### VALORACIÓN CLÍNICO-TERAPÉUTICA

Lo primero es realizar el diagnóstico de exacerbación de EPOC, siguiendo los criterios de Anthonisen (16). A los pacientes de los grupos I y II, que corresponden a los casos con disnea y aumento de la tos y la expectoración purulenta, con o sin fiebre, se les debe indicar tratamiento antibiótico. En los del grupo III, que tienen aumento de la expectoración sin purulencia, no está demostrado el beneficio del tratamiento antimicrobiano (17); sin embargo, en nuestra experiencia prospectiva y controlada, la persistencia de la tos y la expectoración conduce a un mayor número de visitas y requieren la administración de antimicrobianos (azitromicina o telitromicina), con evolución favorable. Por tanto, sería importante estudiar este tipo de descompensaciones leves que se prolongan en el tiempo y limitan la calidad de vida de los pacientes, para definir los criterios de tratamiento. Tras ello, se debe valorar el grado de afectación general y de insuficiencia respiratoria para decidir el tipo de régimen terapéutico (ambulatorio u hospitalario). Después, mediante el conocimiento de los antecedentes de infecciones, ingresos y especialmente el uso previo de antibióticos, podemos estructurar las bases del tratamiento antibiótico siguiendo las directrices del sentido común y de acuerdo con las principales guías terapéuticas y de consenso para este tipo de infecciones. Finalmente, cabe recordar que los objetivos fundamentales del tratamiento antibiótico deben ser el beneficio real del paciente (17). Los requisitos que debe cumplir un antibiótico adecuado para estas infecciones son:

- Buena actividad frente a los microorganismos causantes de estas infecciones según el tipo de patrón de colonización.
- Adecuadas concentraciones plasmáticas y bronquiales, que posibiliten una buena farmacodinamia y un perfil adecuado de seguridad en el cumplimiento terapéutico por parte del paciente.
- Buena tolerabilidad y comodidad de administración.
- Buena relación entre coste y eficacia.

### ¿Cuáles son los antimicrobianos a elegir?

En nuestra experiencia, en los últimos años se ha producido un aumento importante de la resistencia de los patógenos respiratorios más frecuentes a la ampicilina, el cotrimoxazol y la eritromicina, por lo cual su utilización como tratamiento empírico tiene que cuestionarse y se deben valorar otros agentes.

Los nuevos macrólidos, la claritromicina y especialmente la azitromicina, tienen una buena actividad frente a *H. influenzae*, aunque se encuentra un 25% a 45% de resistencia en *S. pneumoniae*. Sus elevadas concentraciones tisulares y su largo mantenimiento convierten a la azitromicina en el agente de elección para el tratamiento corto de diversas infecciones de vías respiratorias.

En cuanto a las cefalosporinas, el cefaclor, la cefixima, el cefonicid, el ceftibuteno y el cefprozilo tienen una actividad limitada frente a *S. pneumoniae*, por lo que también es cuestionado su empleo inicialmente para el tratamiento de estos procesos. En los pacientes en situación clínica no grave, con intolerabilidad oral y que no requieren ingreso hospitalario, la administración de cefonicid por vía intramuscular a dosis de 1 g/12 horas puede lograr elevadas concentraciones plasmáticas que tengan un efecto beneficioso para el paciente, especialmente en las exacerbaciones de la EPOC no graves, sin clínica de neumonía.

Por el contrario, amoxicilina-ácido clavulánico a dosis elevadas muestra una gran eficacia en el tratamiento de las infecciones respiratorias, incluidas las causadas por *S. pneumoniae* resistente a la penicilina, dado que su resistencia no está mediada por betalactamasas sino que es un problema de alteración de las proteínas fijadoras de penicilina, por lo que aumentando la dosis se consiguen buenos resultados, como se ha podido comprobar en diversos estudios de neumonías neumocócicas. Por ello, y dada su buena actividad frente a *H. influenzae* y *M. catarrhalis*, se la considera el tratamiento estándar de estas infecciones.

Las modernas fluoroquinolonas, levofloxacin y moxifloxacin, merced a su excelente biodisponibilidad y farmacocinética, con una dosis única diaria logran resultados semejantes a los obtenidos por amoxicilina-ácido clavulánico con tres dosis al día, aportando además una buena actividad frente a *S. pneumoniae* sensible y resistente a la penicilina, *H. influenzae* y *M. catarrhalis*, así como frente a patógenos intracelulares (*C. pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *L. pneumophila*), que como hemos señalado pueden estar implicados en un 10% de los pacientes con EPOC (18).

En cuanto al desarrollo de resistencias de *S. pneumoniae* al levofloxacin, hay que señalar que, en un estudio (19), en la mayor parte de los casos existía el antecedente

de uso de fluoroquinolonas (ciprofloxacino o levofloxacin) y además se trataba de pacientes graves en los cuales la dosis única diaria de levofloxacin no ofrece la seguridad adecuada en las infecciones por *S. pneumoniae* con sensibilidad disminuida a la penicilina o resistente, dado que no mantiene durante las 24 horas elevadas concentraciones plasmáticas y tisulares suficientes, y además su actividad bactericida frente a dicho microorganismo es menor que la de los betalactámicos (20). Por tanto, estos casos posiblemente se puedan evitar con la administración de una dosis cada 12 horas, o bien empleando moxifloxacin, que al tener una vida media más larga logra, con una sola administración, mantener unas concentraciones plasmáticas y tisulares adecuadas durante 24 horas, evitando el desarrollo de resistencias.

La aparición de los cetólidos, con la sustitución en los macrólidos de 14 átomos del azúcar neutro (cladinas), condujo a la obtención de la telitromicina, que muestra una buena actividad frente a *S. pneumoniae* con sensibilidad disminuida a la penicilina o resistente a los macrólidos o a levofloxacin, así como frente a *H. influenzae* y patógenos intracelulares (semejante a la de la claritromicina). Asimismo, no induce resistencias en los neumococos con resistencia inducible (21).

Finalmente, la mayor frecuencia de aparición de bacilos gramnegativos, incluido *P. aeruginosa*, en los episodios recidivantes del grupo de pacientes con mayor gravedad, hace necesario el uso de cefalosporinas de tercera o cuarta generación o piperacilina-tazobactam, según los factores de riesgo y teniendo presente que, aunque los pacientes hayan recibido antibióticos activos frente a los patógenos más comunes (*H. influenzae* y *S. pneumoniae*), es necesario utilizar agentes con buena actividad bactericida frente a dichos microorganismos y frente a *P. aeruginosa* en los casos rebeldes.

En cuanto al tratamiento en régimen de monoterapia o en combinación con aminoglucósidos, en estos casos no ofrece mayor eficacia dada la poca penetración de los segundos por vía sistémica en el árbol bronquial.

### Control del tratamiento

Una vez instaurado el antimicrobiano seleccionado junto con otras medidas terapéuticas complementarias (rehidratación intravenosa, broncodilatadores, corticosteroides), valoraremos la eficacia clínica entre el tercer y quinto días tras el inicio del tratamiento, teniendo que pensar que muchas veces la refractariedad al tratamiento se debe a la mayor gravedad de la obstrucción respiratoria. Así, en pacientes con obstrucción muy grave (FEV<sub>1</sub> <35), uso crónico de corticosteroides orales, oxígeno domiciliario y anteceden-

**Protocolo terapéutico en las exacerbaciones de la EPOC del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia).**

Criterios	Tratamiento
<ul style="list-style-type: none"> <li>• GRUPO LEVE-MODERADO</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Sin antibióticos ni ingresos previos (menos de seis semanas anteriores)               <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Haemophilus influenzae</i></li> <li>- <i>Moraxella catarrhalis</i></li> </ul> </li> </ul>	Azitromicina (500 mg/día × 3 días)
<ul style="list-style-type: none"> <li>b) Con infecciones y antibióticos previos, con o sin ingreso hospitalario previo               <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Streptococcus pneumoniae</i></li> <li>- <i>Haemophilus influenzae</i></li> </ul> </li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>1) Sin criterios de ingreso hospitalario               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sin afectación y buena tolerabilidad oral</li> </ul> </li> <li>- Con discreta afectación o intolerabilidad oral</li> </ul>	Amoxicilina-ácido clavulánico (875/8 horas × 10 días) Telitromicina (800 mg/día × 5 días) Cefonicid (1 g/12 horas i.m.) y tras mejoría o buena tolerabilidad oral pasar al anterior
<ul style="list-style-type: none"> <li>2) Con criterios de ingreso hospitalario</li> </ul>	Amoxicilina-ácido clavulánico (2 g/8 horas i.v.)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• GRUPO GRAVE O MUY GRAVE</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Sin criterios de ingreso hospitalario, con o sin uso previo de antibióticos, macrólidos o betalactámicos orales con actividad limitada frente al neumococo               <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Streptococcus pneumoniae</i></li> <li>- <i>Haemophilus influenzae</i></li> <li>- <i>Moraxella catarrhalis</i></li> </ul> </li> </ul>	Amoxicilina-ácido clavulánico (87 mg/8 horas × 10 días) Telitromicina (800 mg/día × 5 días)
<ul style="list-style-type: none"> <li>b) Con criterios de ingreso hospitalario, sin uso previo de antibióticos adecuados</li> </ul>	Amoxicilina-ácido clavulánico (2 g/8 horas i.v.) o Levofloxacino (500 mg/12 horas inicialmente y a las 72 horas 500 mg/día v.o. si buena respuesta y tolerabilidad, por su elevada biodisponibilidad por esta vía [98%])
<ul style="list-style-type: none"> <li>c) Refractaria a tratamientos previos con amoxicilina-ácido clavulánico o fluoroquinolonas o cetólidos con o sin criterios de ingreso hospitalario               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Enterobacterias</li> <li>- <i>Streptococcus pneumoniae</i></li> <li>- <i>Haemophilus influenzae</i></li> </ul> </li> <li>Si alergia a los betalactámicos</li> </ul>	Ceftriaxona (1-2 g/24 horas i.v. o i.m.)  Levofloxacino (500 mg/12 horas)
<ul style="list-style-type: none"> <li>d) Presencia de factores de riesgo de <i>P. aeruginosa</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ingreso previo &lt;4 semanas</li> <li>- Uso previo de betalactámicos por vía i.v.</li> <li>- Uso previo de corticosteroides</li> <li>- Bronquiectasias asociadas</li> </ul> </li> <li>Tras mejoría, si <i>P. aeruginosa</i> sensible a ciprofloxacino</li> <li>Si alergia a los betalactámicos o resistencia a ciprofloxacino</li> </ul>	Ceftazidima (1-2 g/6-8 horas i.v.) o Piperacilina-tazobactam (4 g/6 horas i.v.) o Cefepima (2 g/8 horas i.v.)  Ciprofloxacino (500-750 mg/8-12 horas v.o.)
<ul style="list-style-type: none"> <li>e) Si criterios asociados a fallo terapéutico sin uso previo de macrólidos ni fluoroquinolonas</li> </ul>	Aztreonam (1-2 g/6-8 horas i.v.) Combinación de betalactámico antipseudomonas + azitromicina (500 mg/24 horas i.v.) o levofloxacino (500 mg/12-24 horas i.v.-v.o.)

tes de más de cuatro exacerbaciones al año, neumonía o sinusitis, se ha encontrado un significativo mayor número de fallos terapéuticos (22). Por ello, ante pacientes con dos o más criterios de los señalados, consideramos que tendrían que usarse combinaciones de antibióticos betalactámicos activos frente a *S. pneumoniae* y *P. aeruginosa* junto con azitromicina o una moderna fluoroquinolona con buena actividad bactericida frente a patógenos intracelulares.

La duración del tratamiento dependerá de la gravedad de la obstrucción respiratoria, de la gravedad de la infección y del tiempo de respuesta, oscilando entre 3 y 12 días.

Asimismo, se describe un grupo de pacientes que tienen factores de riesgo de recurrencia: edad >70 años, tabaquismo, obstrucción grave, colonización bacteriana, comorbilidad y oxigenoterapia domiciliaria (23). En este tipo de pacientes, la profilaxis con azitromicina en tandas cortas in-

termitentes cada 21 días se ha asociado significativamente con una disminución de las exacerbaciones, así como con una disminución de los ingresos hospitalarios (24, 25). Por ello consideramos que sería de gran interés el establecimiento de una profilaxis controlada en los casos de EPOC graves con más de cuatro exacerbaciones al año o más de un ingreso hospitalario previo y que tengan factores de riesgo de recurrencia. De esta forma mejoraríamos la calidad de vida de estos enfermos, que es uno de los objetivos de mayor importancia en la actualidad (26).

## BIBLIOGRAFÍA

- Gómez, J., Baños, V., Ruiz, J., Núñez, M.L., Herrero, F., Valdés, M. *Antibióticos y EPOC: Situación actual y nuevas estrategias*. Rev Esp Quimioterap 1994; 7: 67-71.
- Patel, I.S., Seemungal, T.A.R., Wilks, M., Lloyd-Owen, S.J., Donaldson, G.C., Wedzicha, J.A. *Relationship between bacterial colonization and the frequency, character, and severity of COPD exacerbations*. Thorax 2002; 57: 759-764.
- Sethi, S. *Bacterial infection and the pathogenesis of COPD*. Chest 2000; 117: 286S-291S.
- Hill, A.T., Campbell, E.J., Hill, S.L., Bayley, D.L., Stockley, R.A. *Association between airway bacterial load and markers of airway inflammation in patients with stable chronic bronchitis*. Am J Med 2000; 109: 288-295.
- Wilson, R. *Bacteria, antibiotic and COPD*. Eur Respir J 2001; 17: 995-1007.
- Hirschman, J.V. *Do bacteria cause exacerbations of COPD?* Chest 2000; 118: 193-203.
- Murphy, T.F., Sethi, S., Niederman, M.S. *The role of bacteria in exacerbations of COPD*. Chest 2000; 118: 204-209.
- 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.
- Zalacain, R., Sobradillo, V., Amilibia, J. y cols. *Predisposing factors to bacterial colonization in chronic obstructive pulmonary disease*. Eur Respir J 1999; 13: 243-348.
- Sethi, S., Murphy, T.F. *Bacterial infections in chronic obstructive pulmonary disease in 2000: A state of the art review*. Clin Microbiol Rev 2001; 14: 336-363.
- Sethi, S., Evans, N., Grant, B.J., Murphy, T.F. *New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease*. N Engl J Med 2002; 347: 465-471.
- Lieberman, D., Ben-Yaakov, M., Lazarovich, Z., Ohana, B., Boldur, I. *Chlamydia pneumoniae infection in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Analysis of 250 hospitalizations*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2001; 20: 698-704.
- Blasi, F., Damato, S., Cosentini, R. y cols. *Chlamydia pneumoniae and chronic bronchitis: Association with severity and bacterial clearance following treatment*. Thorax 2002; 57: 672-676.
- Lieberman, D., Lieberman, D., Shmarkov, O. y cols. *Serological evidence of Legionella species infection in acute exacerbation of COPD*. Eur Respir J 2002; 19: 392-397.
- Ewig, S. *Legionella spp. in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: What is the evidence?* Eur Respir J 2002; 19: 387-389.
- 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.
- Akalin, H.E. *The place of antibiotic therapy in the management of chronic acute exacerbations of chronic bronchitis*. Int J Antimicrob Agents 2001; 18: S49-S55.
- Scheld, W.M. *Maintaining fluorquinolone class efficacy: Review of influencing factors*. Emerg Infect Dis 2002; 9: 1-9.
- Davidson, R., Cavalcanti, R., Brunton, J.L. y cols. *Resistance to levofloxacin and failure of treatment of pneumococcal pneumonia*. N Engl J Med 2002; 346: 747-750.
- Andriole, V.T., Ambrose, P.G., Owens, R.C. Jr. *Treatment of community acquired respiratory tract infection with quinolone antibacterial agent*. En: Nightingale, Ch.H., Ambrose, P.G., File, T.M. Jr. (Eds.). Community acquired respiratory infections. Antimicrobial Management. Marcel Dekker Inc., New York 2003, 95-102.
- Lorenz, J. *Telithromycin: The first ketolide antibacterial for the treatment of community-acquired respiratory tract infections*. Int J Clin Pract 2003; 57: 519-529.
- Miravittles, M. *Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: When are bacteria important?* Eur Respir J 2002; 20 (Suppl. 36): 9s-19s.
- Gaillat, J. *Quels objectifs pour l'antibiothérapie dans les exacerbations aiguës de la bronchite chronique?* Presse Medical 2001; 30: 17-22.
- Gómez, J., Baños, V. *Bases del uso racional de antibióticos en la clínica práctica*. En: Gómez, J., Gobernado, M. (Eds.). Enfoque clínico de los grandes síndromes infecciosos. Ergón, Madrid 2004; 141-150.
- Gómez, J., Baños, V., Simarro, E. y cols. *Estudio prospectivo y comparativo (1994-1998) sobre la influencia del tratamiento corto intermitente con azitromicina en pacientes con EPOC evolucionada*. Rev Esp Quimioterap 2002; 13: 379-383.
- Monso, E., Rosell, A., Bonet, G. y cols. *Impacto de la colonización bronquial en la calidad de vida de los pacientes con bronquitis crónica estable*. Med Clin (Barc.) 1998; 111: 561-564.