

IV CUADERNO DE LA SVN

infecciones respiratorias

SOCIEDAD VALENCIANA DE NEUMOLOGIA

FUNDACION DE NEUMOLOGIA DE LA COMUNIDAD VALENCIANA



IV CUADERNO DE LA SVN

© De los textos: Los Autores

Sociedad Valenciana de Neumología

ISBN:

Depósito legal:

Imprime:

Gráficas Naranjo, S.L.

Tel. 963 61 71 34 . Valencia

imprensa@graficasnaranjo.com

infecciones respiratorias

IV CUADERNO DE LA SVN

Coordinador

José Blanquer Olivas

*Unidad de Respiratorio de la UCI del Hospital Clínico Universitario de Valencia
Coordinador del Grupo TIR de SEPAR*

Autores

Miguel Ángel Martínez García

Unidad de Neumología. Hospital General de Requena, Valencia

Enrique Mascarós Balaguer

Especialista en Medicina de Familia y Comunitaria. Centro Salud Fuente de San Luis. Valencia

Ángela Cervera Juan

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia

Francisco Sanz Herrero

Servicio de Neumología. Consorcio Hospital General Universitario, Valencia

Introducción

1 Infección bronquial crónica

- 1 Mecanismos de defensa de la vía aérea
- 2 Conceptos de bronquitis crónica, colonización e infección bronquial
- 3 El círculo vicioso patogénico de la infección bronquial crónica
- 4 Consecuencias de la colonización/infección bronquial crónica
- 5 Diagnóstico. Importancia del procesado del esputo
- 6 Manejo de la infección bronquial crónica en la EPOC y bronquiectasias
- 7 La terapia con antibióticos inhalados. Conceptos básicos
- 8 Infección bronquial crónica. La visión del MAP.
- 9 Bibliografía recomendada

2 Exacerbación infecciosa de la EPOC

- 1 Introducción
- 2 Definición
- 3 Epidemiología
- 4 Etiopatogenia
- 5 Indicaciones de estudio microbiológico
- 6 Evaluación y gravedad
- 7 Diagnóstico diferencial
- 8 Criterios de derivación y evaluación hospitalaria
- 9 Tratamiento
- 10 Evolución y pronóstico
- 11 Manejo ambulatorio de las exacerbaciones de la EPOC
- 12 Bibliografía recomendada

3 Neumonía adquirida en la comunidad

- 1 Epidemiología
- 2 Etiología
- 3 Manifestaciones clínicas
- 4 Pruebas diagnósticas
- 5 Valoración de la gravedad
- 6 Tratamiento de la neumonía comunitaria
- 7 Atención del paciente con NAC desde Atención Primaria
- 8 Bibliografía recomendada

INTRODUCCIÓN

Las infecciones del tracto respiratorio inferior constituyen un problema de salud pública, dado el elevado consumo de recursos sanitarios que conllevan estos procesos, tanto en atención primaria como en especializada, así como los ingresos hospitalarios que requieren, e incluso la mortalidad que ocasionan, junto con las posibles secuelas evolutivas en los procesos crónicos reagudizados por cuadros infecciosos (EPOC, bronquiectasias). La Sociedad Valenciana de Neumología se planteó ante esta situación, acompañada de la ausencia de literatura científica que afronte esta problemática de una forma común entre asistencia primaria y especializada, la realización de un curso dirigido específicamente a médicos de atención primaria en el que se discutieran tres de las infecciones respiratorias que originan un mayor número de consultas médicas, tanto en atención primaria como en especializada: las infecciones bronquiales crónicas, las exacerbaciones infecciosas de la EPOC y la neumonía adquirida en la comunidad (NAC). El objetivo del curso es el de homogeneizar conocimientos con respecto a estos temas, mediante un análisis crítico de las diferentes maniobras diagnóstico-terapéuticas actuales, con la intención de alcanzar una puesta en común que favorezca una futura colaboración más estrecha entre la atención primaria y la especializada que permita conseguir mejores resultados en la lucha contra estas infecciones.

Aunque se desconoce la verdadera prevalencia de las infecciones bronquiales crónicas en nuestro país, se ha estimado, basándose en que la mitad de los pacientes de edades entre 40 y 80 años con EPOC moderada-grave podrían tener además dichas infecciones bronquiales crónicas, que podrían alcanzar la cifra de 1.500.000 enfermos con dicho proceso, de los que no se habría alcanzado el diagnóstico en el 80 % de ellos. En cuanto a la neumonía adquirida en la comunidad (NAC), se considera que tiene una incidencia anual elevada, que podría llegar al 1,6-1,8 episodios/1000 habitantes/año en la población adulta, siendo más frecuente en los meses invernales y en los ancianos de sexo masculino. La tasa de ingreso hospitalario por NAC es variable según las diversas series, oscilando entre el 22 y el 60%, de lo que se desprende la gran importancia de la medicina primaria en la atención de estos pacientes que de ser ciertos los datos controlarían como mínimo el 40% de los pacientes con NAC. Por el contrario, una décima parte de los pacientes ingresados en hospital por neumonía requirió por su gravedad su asistencia en cuidados intensivos. La mortalidad por NAC es variable según los diversos niveles de gravedad: mientras que es del 2 % en los pacientes tratados de forma ambulatoria, alcanza el 37 % en los que necesitan ingreso en UCI, siendo la mortalidad global una cifra intermedia: 14 %.

Por otra parte, se ha estimado en un estudio reciente realizado por SEPAR que el 10,2% de las personas entre 40 y 80 años padecen EPOC. El 50-75% de las agudizaciones en enfermos con EPOC son de origen infeccioso, y de ellas casi la mitad producidas por bacterias, y por lo tanto tributarias de tratamiento antibiótico, causadas por diferentes microorganismos responsables de dichas exacerbaciones, que dependen habitualmente de la gravedad de la EPOC, valorada previamente mediante espirometría. Se ha estimado una mortalidad del 10 % de estas exacerbaciones, que además, requieren con frecuencia ingreso hospitalario así como la necesidad de ventilación mecánica, y provocan tras ser dados de alta una evolución ulterior con empeoramiento clínico y funcional.

Todas estas razones implican, en su conjunto, que parezca razonable utilizar los medios a nuestro alcance para intentar sincronizar y homogeneizar la asistencia sanitaria de las infecciones del tracto respiratorio inferior entre asistencia primaria y especializada, dada su importancia por su elevada prevalencia, así como por su gravedad manifiesta. Pensamos que este curso podría ser el primer paso para iniciar este camino conjunto, y por ello se ha planteado enfocar los tres temas de manera conjunta entre asistencia primaria y especializada, para valorar así mejor los posibles problemas que pueden entorpecer la actuación armónica conjunta para prevenir y tratar estas graves infecciones.

José Blanquer Olivas
Coordinador Área TIR

1

Infección bronquial crónica



1

Infección bronquial crónica

1	Mecanismos de defensa de la vía aérea	12
2	Conceptos de bronquitis crónica, colonización e infección bronquial	13
3	El círculo vicioso patogénico de la infección bronquial crónica	16
4	Consecuencias de la colonización/infección bronquial crónica	17
5	Diagnóstico. Importancia del procesado del esputo	20
6	Manejo de la infección bronquial crónica en la EPOC y bronquiectasias	21
7	La terapia con antibióticos inhalados. Conceptos básicos	25
8	Infección bronquial crónica. La visión del MAP.	28
9	Bibliografía recomendada	33

Autores

Miguel Ángel Martínez García

Unidad de Neumología. Hospital General de Requena. Valencia

Enrique Mascarós Balaguer

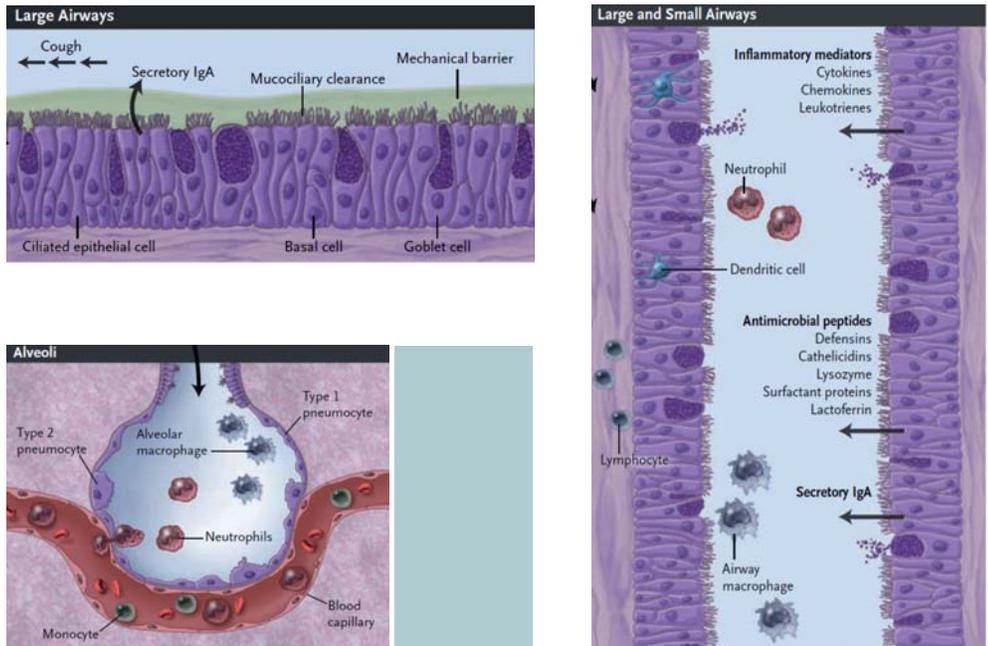
Especialista en Medicina de Familia y Comunitaria. Centro salud Fuente de San Luis. Valencia

1-1 MECANISMOS DE DEFENSA DE LA VÍA AÉREA

Los pulmones en el ser humano están formados aproximadamente por 300 millones de alveolos que dan lugar a una superficie de intercambio gaseoso de 60-80 m². Esta extensa superficie se ve expuesta de forma continua tanto a los 20.000 litros de aire diarios inhalados que transportan infinidad de microorganismos, algunos potencialmente patógenos (MPP), como a la propia flora orofaríngea, además de a otras sustancias tóxicas tanto orgánicas como inorgánicas que podrían dañar la estructura pulmonar. Sin embargo tan solo en un 2% de las personas sanas se encuentran microorganismos en la vía aérea, lo que significa que para la gran mayoría de la población existen unos mecanismos de defensa enormemente eficaces para mantener la vía aérea estéril.

Estos mecanismos de defensa son de dos tipos: inespecíficos y específicos. Los *mecanismos inespecíficos*, también llamados de defensa natural o innata, se encuentran formados por las barreras anatómicas (piel, mucosas, secreciones mucosas, filtración aerodinámica, reflejo nauseoso y reflejo deglutorio), el revestimiento epitelial (sistema de transporte mucociliar y tejido linfoide), depuración mecánica (expectoración tras reflejo tusígeno y estornudo), moléculas antimicrobianas (surfactante, lisozimas, lactoferrina, inmunoglobulinas, fibronectina, proteínas del complemento, algunas citoquinas) y algunas células fagocíticas o agresoras naturales (macrófagos, neutrófilos o Natural Killer). Por su parte el *mecanismo de defensa específico*, también llamado inmunidad adquirida o adaptativa, se adquiere por infección o vacunación, actúa frente a patógenos concretos y puede variar de un individuo a otro. Sus células más representativas son los linfocitos T y B y está formado a su vez por una inmunidad humoral en el que el papel defensivo lo llevan a cabo los anticuerpos producidos por los linfocitos B, y una respuesta celular que corre a cargo de los linfocitos T y sus diferentes subtipos (cooperadores, citotóxicos y supresores) con la secreción de multitud de moléculas pro- y antiinflamatorias que orquestan una respuesta inflamatoria compleja. La característica fundamental de esta inmunidad adquirida es su gran especificidad para responder de forma más eficaz a microorganismos concretos y guardar memoria de esta infección. Ello se consigue gracias a la formación de clones de linfocitos con receptores específicos para toda la batería de antígenos de los distintos MPP. En la figura 1 se ilustran los principales mecanismos de defensa inmunitaria en las vías aéreas superiores, inferiores y en el alveolo.

Figura 1. Mecanismos de defensa inmunitaria más importantes en las distintas localizaciones de la vía aérea



1-2 CONCEPTOS DE BRONQUITIS CRÓNICA, COLONIZACIÓN E INFECCIÓN BRONQUIAL CRÓNICA

La distinción entre estos diferentes conceptos que guardan aspectos de solapamiento semántico es importante. Bronquitis crónica, infección crónica y EPOC son conceptos que identifican situaciones diferentes que en ocasiones se confunden. No todo fumador presenta bronquitis crónica, ni todas las bronquitis crónicas son debidas al tabaco. De la misma forma, la presencia de bronquitis crónica no define una EPOC ni requiere una infección bronquial. Sin embargo estos conceptos y otros han sido utilizados dentro de la terminología de la EPOC para diferenciar diferentes grupos de pacientes con una presentación clínica, pronóstico y pauta terapéutica diferentes, lo que se ha venido en llamar fenotipos de la EPOC, que en los últimos años está siendo estudiado con intensidad.

La *bronquitis crónica* es un término clínico que no precisa de la obstrucción al flujo aéreo ni de la infección bronquial para su existencia. Se define como la tos y expectoración crónica, no necesariamente purulenta, al menos durante 3 meses de dos años consecutivos. Si bien su causa más frecuente es el tabaco, no es ésta la única de sus causas. Se acepta que los pacientes con bronquitis crónica presentan una mayor tendencia a desarrollar posteriormente una EPOC, que sí supone ya una obstrucción al flujo aéreo, y que además, una vez existe la EPOC, la presencia de una hipersecreción mucosa en forma de bronquitis crónica supone una peor evolución de la enfermedad en términos funcionales, mayor inflamación de la vía aérea, mayor número de agudizaciones, mayor probabilidad de bronquiectasias y en definitiva una mayor inflamación de la mucosa bronquial, por lo que la EPOC hipersecretora podría ser uno de esos fenotipos especiales que podrían tener un tratamiento específico. Entre estos tratamientos especiales están los antiinflamatorios y mucolíticos, pero no los antibióticos, ya que en la génesis de la bronquitis crónica no se presupone infección, sino la inflamación generada por diferentes noxas. Entre los diferentes tratamientos antiinflamatorios utilizados están los corticoides inhalados (o incluso orales), las teofilinas, antileucotrienos, los antiinflamatorios no esteroideos, los inhibidores de la fosfodiesterasa 4 y los macrólidos. De todos ellos los macrólidos a dosis antiinflamatorias han sido prescritos en algunos pacientes con EPOC, pero especialmente en bronquiectasias, dado que parece reducir la cantidad de esputo producida al día y con ello mejorar la calidad de vida de estos pacientes al mejorar la inflamación subyacente en las vías aéreas.

Habitualmente el tratamiento estándar es de 250 mg de azitromicina a días alternos o 3 días por semana, revalorando al paciente a los 3-6 meses para seguir con la terapia mientras el riesgo/beneficio sea aceptable.

El resto de terapias ha sido poco efectiva en la reducción de la cantidad de esputo en los pacientes con hipersecreción bronquial. Por último, en unos meses saldrá al mercado el roflumilast, primero de una nueva clase de antiinflamatorios inhibidores de la fosfodiesterasa 4 que ha demostrado reducir la inflamación, la secreción mucosa y el número de agudizaciones en el subgrupo de pacientes con EPOC y expectoración crónica.

Si bien la presencia de una bronquitis crónica o una situación de hipersecreción no deben suponer la presencia de una infección, parece lógico pensar que la mayor carga inflamatoria crónica supone una desestructuración progresiva de la mucosa bronquial, y ello puede llevar a una mayor propensión a las infecciones. Algunos autores han observado que cuando la hipersecreción es de características purulenta o mucopurulenta, la probabilidad de aparición de bacterias en el esputo es mayor, tanto en fase de estabilidad clínica como durante el proceso de una agudización, y tanto en pacientes con EPOC como



en pacientes con bronquiectasias, por lo que esta sencilla observación parece un hecho crucial, que podría tener mayores implicaciones terapéuticas que el incremento del volumen del esputo u otros aspectos clínicos.

Más allá del padecimiento de una enfermedad infecciosa aguda, en la que habitualmente la carga de microorganismos supera la capacidad funcional del sistema inmune a pesar de que éste funcione de una forma correcta, existen algunas patologías que afectan a la vía aérea que rompen de forma crónica el equilibrio producido por los mecanismos de defensa y evitan que cumplan su función de una forma adecuada, por lo que aumenta la llegada de MPP a la misma y las consecuencias que ello conlleva. En otras ocasiones estos mecanismos de defensa presentan alteraciones funcionales congénitas y ya desde la primera infancia se observa la infección constante de las vías aéreas por estos microorganismos (inmunodeficiencias primarias). Entre las enfermedades que pueden desequilibrar de forma crónica los mecanismos de defensa pulmonar, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y las bronquiectasias, con sus diferentes etiologías (en ocasiones secundarias a la primera) son las más frecuentes en los adultos. Los MPP (habitualmente bacterias) pueden presentarse en la mucosa bronquial de 4 formas fundamentalmente, fuera de un proceso de agudización:

- *Colonización bronquial inicial*. Se refiere al primer cultivo positivo del MPP en una muestra respiratoria (generalmente esputo). Habitualmente no se prescribe tratamiento, salvo en una circunstancia: la presencia de *Pseudomonas aeruginosa* en un paciente con bronquiectasias.

- *Colonización bronquial intermitente*. Se refiere a la alternancia de cultivos positivos y negativos para un determinado MPP.

- *Colonización bronquial crónica*. Presencia del mismo microorganismo en varios cultivos de esputo, (al menos 3), separados al menos un mes entre ellos.

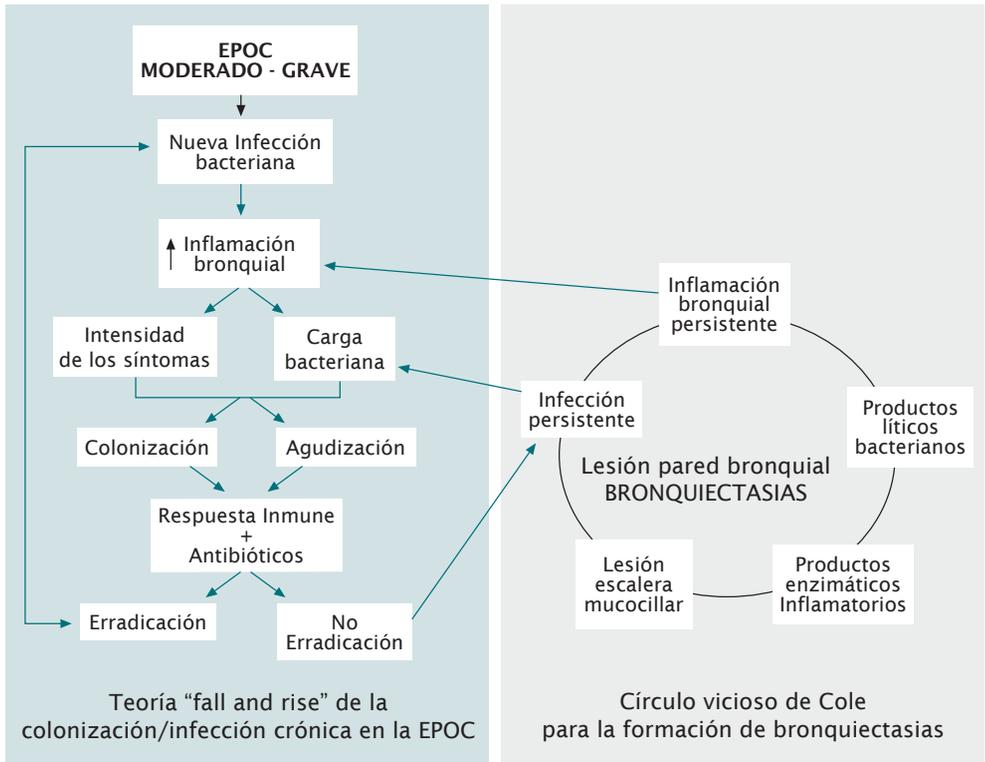
- *Infección bronquial crónica*. Es la situación de colonización bronquial crónica que produce síntomas en el paciente, (habitualmente expectoración purulenta crónica), como consecuencia de la mayor inflamación y/o mayor capacidad invasora del MPP siendo, por lo tanto, una situación de mayor gravedad.

En muchas ocasiones estos términos son difíciles de diferenciar, dado que las muestras de esputo pueden no estar bien procesadas o bien no son de calidad. Por otro lado, en ocasiones se trata de colonizaciones mixtas por diferentes microorganismos o diferentes cepas de un mismo MPP. Sin embargo, es importante hacer un intento por diferenciar estas situaciones dado que tiene consecuencias terapéuticas y pronósticas importantes.

1-3 EL CÍRCULO VICIOSO PATOGENICO DE LA INFECCIÓN BRONQUIAL CRÓNICA

La figura 2 muestra, poniendo como ejemplo a un paciente con EPOC moderado o grave, cuáles son los mecanismos por los que puede terminar desarrollándose una infección bronquial crónica. En resumen, la entrada de una nueva cepa bacteriana a las vías aéreas, ya de por sí desestructuradas por el humo del tabaco (EPOC) o por otras circunstancias congénitas o adquiridas (bronquiectasias), produce un exceso de inflamación, en este caso habitualmente de características neutrofílicas. La cantidad de microorganismo (carga bacteriana), la capacidad y memoria del sistema inmune presente y la presencia de síntomas como consecuencia de este proceso harán que el paciente presente una agudización (aumento discernible de los síntomas) o una colonización de la mucosa bronquial por el MPP en cuestión (sin incremento de los síntomas). La propia capacidad del sistema inmune y el tratamiento antibiótico en el caso de ser prescrito, hará que podamos en ocasiones erradicar el MPP de la mucosa, con lo cual el paciente queda libre de infección e inflamación y se rompe el círculo vicioso hasta la entrada de otra cepa bacteriana, o que por el contrario no se consiga esta erradicación, (sistemas inmunes muy dañados, MPP muy virulentos o antibioterapia insuficiente), y con ello se perpetúe o cronifique la colonización bronquial. Esta colonización bronquial amplifica progresivamente la inflamación de la mucosa bronquial y así, tanto los productos enzimáticos inflamatorios como tóxicos bacterianos van dañando la pared bronquial destruyéndola, apareciendo síntomas de expectoración crónica (infección bronquial crónica) en el paciente, y finalmente la formación de dilataciones irreversibles del árbol bronquial (bronquiectasias).

Figura 2. Círculo vicioso para la aparición de colonización bronquial crónica y de la formación de bronquiectasias (Círculo vicioso de Cole)



1-4 CONSECUENCIAS DE LA COLONIZACIÓN/INFECCIÓN BRONQUIAL CRÓNICA

Las consecuencias de la colonización, y en especial de la infección bronquial crónica, han sido bien estudiadas en pacientes con EPOC y bronquiectasias, pero muy poco en otras enfermedades, por lo que nos referiremos fundamentalmente a las mismas.

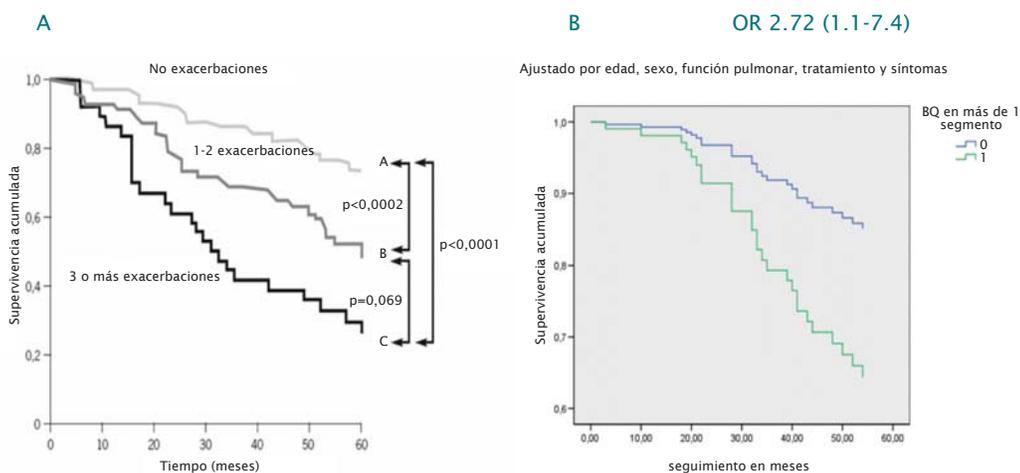
En pacientes con EPOC la presencia de MPP en la mucosa bronquial aparece hasta en el 40% de los mismos, aumentando este porcentaje en pacientes de mayor gravedad y cuando se realiza el estudio con muestras procedentes de muestras broncoscópicas. En la tabla 1 aparecen los MPP más frecuentemente aislados en pacientes con EPOC, de los que, sin duda *Haemophilus influenzae* es el más frecuente y uno de los que más consecuencias

negativas acarrea en estos pacientes. La presencia de MPP en forma de colonización o infección bronquial crónica en pacientes con EPOC se ha relacionado con una mayor inflamación bronquial, especialmente neutrofílica, una peor calidad de vida, una mayor cantidad de síntomas (especialmente expectoración crónica), un mayor porcentaje de bronquiectasias y un mayor número y gravedad de las exacerbaciones. Estas dos últimas relaciones a su vez se han asociado a una mayor mortalidad de estos pacientes, lo que marca por lo tanto la influencia pronóstica, al menos indirecta, de la colonización/infección bronquial crónica por MPP.

Tabla 1. Microorganismos potencialmente patógenos más comúnmente asociados a la colonización bronquial crónica en EPOC y bronquiectasias

EPOC	Bronquiectasias
<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Enterobacterias</i>	<i>Enterobacterias</i>
<i>H. haemolyticus</i>	<i>Nocardia spp</i>
<i>H. parainfluenzae</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>	Otros bacilos gram negativos
<i>Chlamydomphila pneumonie</i>	<i>Candida spp</i>
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	<i>Aspergillus spp</i>

Figura 3. Incremento de la mortalidad en A. pacientes con EPOC y múltiples agudizaciones graves; B. pacientes con EPOC moderado-grave asociado a bronquiectasias.



En el caso de las bronquiectasias la situación de colonización e infección bronquial crónica está mucho mejor definida. En estos pacientes, si bien *H influenzae* es el MPP más frecuentemente aislado, sin lugar a dudas el protagonismo fundamental, debido a su gran virulencia y frecuencia se lo lleva *Pseudomonas aeruginosa* (tabla 1). Este microorganismo se ha relacionado en los pacientes con bronquiectasias con una peor calidad de vida, mayor número de agudizaciones, mayor extensión de la enfermedad y mayor deterioro funcional. Sin embargo aun hoy existe la duda sobre si *Pseudomonas aeruginosa* se instala en la mucosa bronquial muy desestructurada de los pacientes con bronquiectasias o bien es la causante de esta gran desestructuración, o quizá más probablemente ambas situaciones. Esta virulencia ha hecho que las actuales normativas para el diagnóstico y tratamiento de las bronquiectasias no duden en afirmar la necesidad de un tratamiento antibiótico agresivo ya desde el primer aislamiento de este MPP en la mucosa bronquial de pacientes con bronquiectasias, en un intento por erradicarlo (colonización inicial) o de disminuir al menos el número de colonias o carga bacteriana (colonización/infección bronquial crónica). Esta circunstancia terapéutica todavía no ha sido estudiada en paciente con EPOC con colonización crónica por *Pseudomonas aeruginosa*, pero sin bronquiectasias.

1-5 DIAGNÓSTICO. IMPORTANCIA DEL PROCESADO DEL ESPUTO

El diagnóstico definitivo de la colonización o infección bronquial crónica precisaría del estudio microbiológico de muestras broncoscópicas en busca de los MPP causantes y del perfil inflamatorio que generan. Sin embargo el carácter invasor de esta prueba no hace posible su ejecución en la mayoría de las ocasiones. Algunos autores han encontrado que, en pacientes con EPOC, existe una buena correlación entre el aislamiento de MPP en el esputo y en las pruebas broncoscópicas protegidas (catéter protegido) o lavado broncoalveolar, por lo que el análisis microbiológico del esputo sería una buena aproximación a lo que ocurre en las vías aéreas periféricas y la respuesta al tratamiento. Sin embargo, para que esto sea así son imprescindibles dos condiciones: que el paciente sea capaz de expectorar o de hacer que expectore, y por otra parte, que el esputo sea procesado de una forma correcta.

El principal problema es que en muchas ocasiones lo que se considera esputo no es más que un expectorado que no contiene material válido de las vías bajas y presenta un predominio de saliva. Es fundamental tener en cuenta las siguientes circunstancias:

- Enjuagarse previamente la boca a la recogida del esputo.
- Recoger preferentemente los esputos de primera hora de la mañana (salvo en caso de hernia de hiato o inflamación de la nasofaringe).
- Recoger la muestra en un recipiente impermeable, esterilizado, desechable y de tapón de rosca bien ajustado.
- Remitir de forma inmediata la muestra al laboratorio para su procesamiento, y así evitar alterar la carga bacteriana y la viabilidad celular. Lo ideal sería el envío en menos de 2 horas y, si no es posible, mantenerla a una temperatura de 4°C para evitar el sobrecrecimiento bacteriano, no pudiendo exceder en ningún caso el procesamiento de la muestra más de 24 horas.
- Obtener la muestra, si es posible, antes de comenzar el tratamiento antibiótico
- Recordar que el esputo no es una muestra útil para la valoración de anaerobios u otros comensales orofaríngeos.
- Hacer siempre cultivos cuantificados.
- Se suele aceptar como esputo válido, siguiendo las directrices de Murray y Washington (1975), la presencia de menos de 10 células de descamación epitelial y más de 25 leucocitos polimorfonucleares por campo a bajo aumento (100x).

En ocasiones el examen microbiológico de esputo es imprescindible, sin embargo el paciente no consigue expectorar o no es colaborador. En estas circunstancias se puede poner en marcha una técnica de esputo inducido, que promueve la tos y con ello la expectoración y ha demostrado ser válida y segura si se siguen las recomendaciones adecuadas. Si bien existen diferentes técnicas,

en los últimos años se han ido estandarizando progresivamente. Actualmente suele realizarse de la siguiente forma:

- Pretratamiento con 200 mcg de salbutamol para prevenir la broncoconstricción.

- Nebulización de suero salino hipertónico (aconsejable si puede ser con un nebulizador de nueva generación). La concentración y tiempo de inhalaciones son variables y van desde una concentración del 3-4,5% durante 12-20 minutos; o bien del 3% seguido de 4% y seguido de 5% durante 7 minutos cada una.

- Se debe suspender la prueba si el FEV₁ cae más de un 20% entre nebulizaciones y extremar las precauciones si cae entre el 10-19%.

1-6 MANEJO DE LA INFECCIÓN BRONQUIAL CRÓNICA EN LA EPOC Y BRONQUIECTASIAS

Un paso previo imprescindible en el manejo de la infección bronquial crónica en pacientes con EPOC es conocer la respuesta a tres preguntas clave: 1. ¿Es realmente una EPOC? ; 2. ¿Presenta bronquiectasias además de presentar una EPOC?; 3. ¿Cuál es el MPP que genera esta situación? La respuesta a estas tres preguntas es fundamental dado que, como se verá a continuación, el conocimiento de sus respuestas tiene implicaciones terapéuticas importantes.

Cuando valoramos a un paciente en la consulta con una enfermedad de la vía aérea, rápidamente vienen a nuestra mente dos enfermedades, que si bien son las más frecuentes, no son las únicas que el paciente puede padecer: EPOC y asma. Se tiende a asumir que un paciente que fuma y tiene una obstrucción al flujo aéreo es una EPOC y que una mujer que tiene disnea y sibilancias es un asma, y esto no siempre es así. Entre estas otras patologías en las que raramente pensamos y cuyo diagnóstico es importante dado que supone un cambio en la estrategia terapéutica están las bronquiectasias, cuyo diagnóstico precisa de la realización de una tomografía computarizada de alta resolución. Como aparece en la tabla 2 existen una serie de circunstancias que en un paciente con sospecha de EPOC nos pueden inducir a pensar que presenta bronquiectasias, bien porque este sea el diagnóstico verdadero o bien porque el paciente además de la EPOC presente bronquiectasias como una enfermedad sincrónica o secundaria a la EPOC. Un estudio llevado a cabo por nuestro grupo de investigación concluía que en pacientes diagnosticados de forma fidedigna de EPOC moderado-grave, la presencia de MPP en las muestras bronquiales, la presencia de agudizaciones graves que precisaban hospitalización y la presencia de una obstrucción bronquial grave al flujo aéreo marcaban una mayor probabilidad de presentar

bronquiectasias asociadas y que 57% de los pacientes con EPOC grave ($FEV_1 < 50\%$) presentaban bronquiectasias asociadas, ocasionando en los mismos un exceso de mortalidad, independientemente de otros factores, tras 5 años de seguimiento.

Tabla 2. Circunstancias relacionadas con la presencia de bronquiectasias en pacientes con sospecha o diagnóstico confirmado de EPOC

Edad menor de 40 años
Escaso hábito tabáquico, especialmente en mujeres
Producción de esputo superior a 50 ml/d
Expectoración purulenta crónica
Hemoptisis
Crepitantes en la auscultación pulmonar
Sospecha radiológica (Rx tórax)
Antecedentes de enfermedades previas generadoras de bronquiectasias
Rinosinusitis crónica
Acropaquias
Infecciones de repetición en la infancia, especialmente área ORL o pulmonar
Excesiva respuesta broncodilatadora
Presencia de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> o micobacterias atípicas en secreciones respiratorias

EPOC sin bronquiectasias: A pesar del importante peso pronóstico que la presencia de una colonización o infección bronquial crónica presenta en pacientes con EPOC, son paradójicamente muy escasos los estudios que hayan analizado con un suficiente nivel de evidencia científica el papel del tratamiento antibiótico de estas circunstancias fuera de un proceso de agudización. *Sethi et al* estudiaron en un ensayo clínico aleatorizado a 1149 EPOC con expectoración crónica fuera de un proceso de agudización, que recibieron placebo o 400 mg de moxifloxacino en tandas de 5 días durante 8 semanas, consiguiendo una reducción del 45% de las exacerbaciones y una mejoría de



la calidad de vida en los tratados con moxifloxacino, pero sin cambios en la función pulmonar, las hospitalizaciones ni en la mortalidad. Por otro lado, este tratamiento antibiótico produjo un exceso de efectos adversos especialmente gastrointestinales y no era administrado a aquellos pacientes con aislamiento de *P. aeruginosa* dada la conocida resistencia de este microorganismo al moxifloxacino, si bien no se generaron resistencias para el resto de microorganismos. Por último, la eficacia clínica tan solo se consiguió en un análisis por protocolo pero no en el análisis por intención de tratar.

Por ello, hoy en día en pacientes con EPOC pero sin bronquiectasias sigue sin establecerse una indicación clara de tratamiento antibiótico de la colonización/infección bronquial crónica, si bien es cierto que de forma más o menos generalizada los estudios de intervención en EPOC presentan un déficit en la caracterización de la muestra en este sentido, ya que habitualmente no se solicitan estudios tomográficos para evaluar la presencia de bronquiectasias, dado que esta prueba multiplica los costes y no está exenta de riesgos. En los últimos años la disminución del precio de la prueba, la existencia de TC de baja radiación y el mayor interés por dividir a los pacientes con EPOC en diferentes fenotipos ha hecho que la TC sea integrada de forma progresiva en los ensayos clínicos al respecto.

Por último, están en marcha una serie de ensayos clínicos que están evaluando el papel de los nuevos antibióticos inhalados, en especial ciprofloxacino y levofloxacino, en pacientes con EPOC y colonización/infección bronquial crónica, cuyos resultados a fecha de la escritura del presente cuaderno están pendientes de publicación.

EPOC con bronquiectasias o bronquiectasias sin EPOC: En el caso de que el paciente presente una EPOC confirmada pero además presente bronquiectasias, ya sean de otro origen o asociadas a la EPOC o bien presente bronquiectasias sin EPOC, el tratamiento de la colonización/infección bronquial crónica está mucho mejor establecido dado que existen una normativa al respecto. En estos casos es importante conocer qué MPP produce esta situación o al menos si *P. aeruginosa* está implicada, dada la conocida y ya comentada mayor virulencia de este microorganismo en pacientes con BQ y la mayor evidencia científica de su tratamiento.

- *Colonización inicial por P. aeruginosa*: Primer aislamiento de este microorganismo en una muestra respiratoria. El tratamiento antibiótico debe de ser agresivo, ya que posiblemente sea esta una de las pocas oportunidades que se tengan de erradicarlo de la mucosa bronquial. Se comienza con una tanda de 3 semanas de 750 mg/12 horas de ciprofloxacino por vía oral e incluso si fuera necesario, por la presencia de efectos adversos al ciprofloxacino

o resistencia, con algún antibiótico antipseudomónico por vía intravenosa.

En caso de falta de erradicación se iniciará terapia con antibióticos inhalados a largo plazo (entre 3-12 meses). El control se realizará con cultivos de esputo de forma periódica tras el tratamiento. En la tabla 3 aparecen los antibióticos más utilizados y sus diferentes vías y dosis. Para el resto de microorganismos no existe ninguna evidencia científica (ni a favor ni en contra) que justifique el tratamiento en colonización inicial.

- *Colonización/infección bronquial crónica por P. aeruginosa*. En este caso, en el que *P. aeruginosa* se ha establecido en la mucosa bronquial, la erradicación del mismo de forma definitiva va a ser una tarea muy complicada, por lo que se aspira fundamentalmente a reducir al máximo el número de colonias, dado que ello produce en el paciente una mejoría clínica, una disminución de las agudizaciones y probablemente un enlentecimiento de la caída de función pulmonar. Se establece en este caso un tratamiento antibiótico prolongado ya sea por vía oral, intravenosa o inhalada con antibióticos antipseudomónicos (tabla 3). Si bien no existe una clara evidencia de qué vía de administración es la idónea, los fármacos inhalados parecen posicionarse poco a poco como de elección, dado que consiguen una mayor concentración en la vía aérea, una menor tasa de efectos adversos sistémicos, escaso efectos adversos locales (especialmente relacionados con la irritación de la vía aérea) y en definitiva una efectividad demostrada tanto en pacientes con fibrosis quística como en bronquiectasias de otras etiologías. Esto ha hecho que además de la tobramicina libre de aditivos y del colistimetato de sodio, esté proliferando actualmente los estudios de otros antibióticos por vía inhalada como ciprofloxacino, levofloxacino, aztreonam, ceftacídima, etc. En ocasiones la gravedad del paciente obliga a la combinación de antibióticos por diferentes vías, (tratamiento antibiótico inhalado crónico más tandas de antibióticos sistémicos) o incluso combinaciones diversas de antibióticos intravenosos.

En el caso de otros MPP no existen evidencias, si bien en las normativas se recomienda el tratamiento antibiótico prolongado en el caso de existir clínica secundaria importante, agudizaciones frecuentes, recaídas tempranas o deterioro rápido de la función pulmonar.

Tabla 3. Fármacos antipseudomónicos más frecuentemente utilizados

Antimicrobianos		Vía	Dosis
Penicilinas	Ticarcilina	i.v.	1-3 g/4-6 h
	Piperacilina/tazobactam	i.v.	2-4 g/6-8 h
Cefalosporinas	Ceftazidima	i.v.	2 g/8 h
	Cefepima	i.v.	2 g/8 h
Otros β -lactámicos	Aztreonam	i.v. (o i.m.)	1-2 g/8-12 h
	Imipenem	i.v. (o i.m.)	1 g/6-8 h
	Meropenem	i.v.	1 g/8 h
Aminoglucósidos	Gentamicina	i.v. (o i.m.)	1-1,7 mg/Kg/8 o 3-5 mg/Kg/24 h
	Tobramicina	i.v. (o i.m.)	1-1,7 mg/kg/8 h o
	Amikacina	inhalada i.v. (o i.m.)	3-5 mg/Kg/24 h 300 mg/12 h 5 mg/kg/8 h o 7,5 mg/kg/12 h o 15 mg/kg/día
Quinolonas	Ciprofloxacino	Oral i.v.	750 mg/12 h 200-400 mg/12 h
	Levofloxacino	Oral o i.v.	500 mg/12 h 750 mg/24 h
Otros	Colistimetato de sodio	i.v. (o i.m.) inhalada	2 ml/8 h 1-3 ml/8-12 h

1-7 LA TERAPIA CON ANTIBIÓTICOS INHALADOS. CONCEPTOS BÁSICOS

El paso del tiempo y la progresiva tecnificación de la medicina hacen que las funciones de los distintos escalones asistenciales tengan que variar para acoplarse a las mismas mediante la adquisición y reciclado de estos nuevos conocimientos. Ejemplos muy claros se han producido recientemente con la presencia cada vez mayor de la ventilación mecánica no invasiva o las nuevas terapias o dispositivos de inhalación. Dentro de estos últimos, ya han sido comercializados para su uso diferentes antibióticos inhalados y están siendo

estudiados otros, por lo que cada vez se hace más frecuente encontrar a pacientes con esta terapia, sobre todo enfermos con infección bronquial crónica producida por bronquiectasias de diferentes etiologías. Este tratamiento no es realmente nuevo, ya que la pentamidina inhalada ha sido utilizada ampliamente por un número importante de afectos por el síndrome de inmunodeficiencia humana para la profilaxis de la infección de *pneumocystis carinii*, hoy *jiroveci*, y otras terapias antifúngicas o antivirales también son utilizadas en la actualidad. Por otro lado, los primeros tratamientos con antibióticos inhalados datan realmente de los años 50 del siglo pasado.

Penicilina, estreptomycin y hasta 14 compuestos diferentes han sido utilizados, sobre todo en pacientes con fibrosis quística, si bien usando preparaciones con unas características físico-químicas (pH, osmolaridad, etc), no aptas para la vía aérea dado que habían sido procesadas para su administración intravenosa. Actualmente existen en el mercado dos presentaciones preparadas específicamente para su utilización por vía inhalada: la tobramicina libre de aditivos y el colistimetato de sodio.

Algunos autores han demostrado que la concentración de antibiótico conseguida en las secreciones respiratorias es hasta 20 veces superior en la terapia inhalada que en la terapia sistémica, lo que podría implicar una mayor eficacia, una menor tasa de efectos adversos sistémicos y, por lo tanto, la posibilidad de prolongar de forma segura el tiempo de tratamiento. Un dato esperanzador en este sentido fue el buen resultado que la administración de tobramicina inhalada, (solución de tobramicina para nebulizador), había supuesto en pacientes con FQ, ya que a una dosis de 300 mg/12 horas conseguía mejorar la función pulmonar y la calidad de vida del paciente y disminuir el número de agudizaciones y la densidad de colonias de PA en el esputo sin producir un incremento en la incidencia de efectos adversos importantes. Ello hizo que tobramicina, como ya había ocurrido con anterioridad con el colistimetato de sodio por vía inhalada, fueran aceptados en España como indicación para este tipo de pacientes. En pacientes con bronquiectasias no debidas a FQ, no está aprobada hasta el momento la indicación formal de antibioterapia inhalada y debe ser solicitada como medicación compasiva.

Sin embargo existen diferentes estudios, especialmente referidos a tobramicina, que coinciden en señalar que este tratamiento es efectivo en la reducción de la densidad de colonias de PA en el esputo y en la mejoría de ciertos aspectos clínicos. En un estudio reciente, además, el tratamiento con colistimetato de sodio por vía inhalada consiguió un efecto positivo sobre la función pulmonar del paciente, datos que, en cualquier caso, deben ser refrendados por estudios de mayor tamaño. Por otro lado, existe un incremento del número de efectos adversos, mayor que el observado en pacientes con FQ, en especial tos y disnea, que en la mayoría de los casos no son graves



aunque no es posible predecir qué pacientes van a sufrirlos. Por último, las tasas de erradicación prolongada de PA con el tratamiento antibiótico inhalado, y también con el sistémico, son muy variables. La mayoría de autores coinciden en señalar que tras abandonar la medicación la tasa de recurrencia es casi universal. Aun con todo, si bien existe controversia sobre la utilización de antibióticos inhalados en estos pacientes, algunas revisiones recientes recomiendan su uso en pacientes con bronquiectasias no debidas a FQ con infección crónica por PA o ante la presencia de efectos adversos, resistencias o ineficacia del tratamiento prolongado por vía oral, siempre que se intensifique el cuidado en la monitorización de efectos adversos y la efectividad del tratamiento. Algunos profesionales incluso prefieren utilizar la antibioterapia inhalada como primera línea de tratamiento en casos de infección bronquial crónica por PA, relegando la administración sistémica (oral o intravenosa) en caso de falta de eficacia de la inhalada, sustituyendo a ésta o junto con la misma. Tanto en FQ como en el resto de etiologías, se ha comunicado la aparición de resistencias de PA a tobramicina con la utilización de este fármaco por vía inhalada, que pueden desaparecer tras la supresión temporal del tratamiento. Algunos autores han referido una menor frecuencia (tan solo del 5%) de resistencias a PA con la utilización de colistimetato de sodio. Las características farmacológicas de las preparaciones intravenosas no son las idóneas para la inhalación, especialmente en lo que se refiere a su osmolaridad, pH y presencia de sustancias irritantes para las vías aéreas. En este sentido, una preparación idónea debe de ser estéril, presentar una osmolaridad y un pH lo más cercanos posibles a los valores fisiológicos y estar libres de irritantes, con lo que se consigue una disminución de la incidencia de efectos adversos. La solución de tobramicina para nebulizador (TOBI[®], Novartis; Bramitob[®], Chiesi) y colistimetato de sodio (GES[®], G.E.S. Genéricos Españoles Laboratorio; Promixin[®], Praxis Pharmaceutical) son los dos antibióticos disponibles en el mercado aptos para su uso por vía inhalada en pacientes con bronquiectasias, si bien es posible que pronto se disponga de otros antibióticos nebulizados con actividad antipseudomónica que en la actualidad se están investigando como el aztreonam, imipenem o ciprofloxacino. Su administración se realiza mediante nebulizadores tipo jet (Pari LC Plus[®]) o nebulizadores electrónicos de malla estática o dinámica (eFlowR rapid[®] e I-neb[®]). En comparación con los nebulizadores tipo jet, los de malla son menos voluminosos y más silenciosos, rápidos y portátiles. El tratamiento con la solución de tobramicina para inhalación debe realizarse a una dosis de 300 mg/12 horas a tandas alternas de 28 días. El colistimetato de sodio se utiliza habitualmente a una dosis de 2 millones de UI/ 12 horas disuelto en 4 ml de una solución lo más isotónica posible, si bien, con la utilización del nebulizador I-neb, Respironics[®] la dosis puede reducirse a 1 millón de UI/12 al liberarse

la medicación sólo durante la inspiración del paciente y no de forma continua como en el resto de nebulizadores. Este fármaco suele utilizarse, a diferencia de la tobramicina inhalada, sin periodos de descanso. El tratamiento con antibióticos inhalados para la colonización/infección crónica por PA debe mantenerse mientras se consiga un cociente riesgo/beneficio aceptable.

Los efectos adversos menores son habituales, especialmente a nivel local. El más frecuente es el broncoespasmo, habitualmente ligero y reversible, seguido de la disnea, la tos y las molestias torácicas. Menos frecuentes son la hemoptisis y el tinnitus y muy infrecuentes los efectos adversos sistémicos, si bien se han publicado casos de ototoxicidad y nefrotoxicidad. Es aconsejable el pretratamiento con broncodilatadores de acción corta y fisioterapia respiratoria antes de la nebulización. Es necesario extremar las precauciones en pacientes con hemoptisis activa, hiperreactividad bronquial importante, problemas auditivos o renales y enfermedades neuromusculares, y además, no deben utilizarse en periodos de agudización. Por todo ello es recomendable que la primera dosis sea administrada en el centro hospitalario. Tanto el propio principio activo como la solución de conservación pueden ser causantes de efectos adversos, en especial broncoespasmo. La utilización de los nuevos nebulizadores que disminuyen el tiempo de tratamiento podría reducir la incidencia de efectos adversos, si bien en algunos casos el incremento en el flujo de partículas podría generar una mayor hiperreactividad bronquial.

Sobre la utilización de antibióticos inhalados en pacientes con colonización/infección bronquial crónica por otros microorganismos diferentes a PA, existe muy poca literatura por lo que ésta debe individualizarse.

1-8 INFECCIÓN BRONQUIAL CRÓNICA. LA VISIÓN DEL MÉDICO DE ATENCIÓN PRIMARIA

Diariamente se presentan en nuestras consultas pacientes con problemas del aparato respiratorio, alguno de ellos diagnosticado de bronquitis crónica, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), asma y otros diagnósticos que en ocasiones no son del todo correctos.

Es muy importante para una correcta valoración de la clínica y el consiguiente tratamiento más apropiado tener un diagnóstico correcto. En ocasiones nos encontramos con pacientes en cuya historia clínica informatizada consta el diagnóstico de EPOC, a los que nunca se les ha realizado una espirometría, por lo que el diagnóstico es erróneo. Estos pacientes han sido diagnosticados de EPOC por presentar una clínica de tos, expectoración crónica y ser fumadores. Debemos distinguir el término de bronquitis crónica,



que es un término clínico que no precisa de la obstrucción al flujo aéreo ni de la infección bronquial para su existencia y en el cual existe tos, expectoración crónica, no necesariamente purulenta, al menos durante 3 meses de dos años consecutivos, de la EPOC, donde es necesario demostrar una obstrucción al flujo aéreo mediante la realización de una espirometría.

Sí es cierto que estos pacientes con bronquitis crónica presentan una mayor tendencia a desarrollar una EPOC, y además una vez desarrollada la EPOC en este fenotipo (bronquitis crónica), la hipersecreción mucosa hará que exista una mayor inflamación, mayor número de agudizaciones y mayor probabilidad de bronquiectasias. Todo esto determinará una peor evolución de la enfermedad en términos funcionales.

La causa principal de la bronquitis crónica es el tabaco, aunque no la única. Se produce una inflamación crónica que altera los mecanismos de defensa pulmonar que hacen que estos pacientes sean más propensos a tener infecciones. En muchas ocasiones desde Atención Primaria tratamos a estos pacientes con antibióticos, no siendo necesaria su utilización ya que en la génesis de la bronquitis no se presupone infección. El signo que nos debe hacer pensar en una infección bacteriana es la hipersecreción purulenta o mucopurulenta.

Las enfermedades que con mayor frecuencia pueden desequilibrar de forma crónica los mecanismos de defensa pulmonar son la EPOC y las bronquiectasias. Debido a esta alteración de los mecanismos de defensa por la inflamación crónica presente en estos pacientes podemos encontrar una situación de colonización bronquial crónica por bacterias, que hay que diferenciar de la infección bronquial crónica que será aquella colonización que produce síntomas, habitualmente la expectoración crónica purulenta. En estas situaciones se precisa la realización de cultivos de esputo para un tratamiento adecuado. Estos cultivos han demostrado que en los pacientes con EPOC y bronquiectasias el microorganismo que se aísla con mayor frecuencia es el *Haemophilus influenzae* (tabla 1). Los segundos más frecuentemente aislados son el neumococo y la *Pseudomonas aeruginosa*, para la EPOC y las bronquiectasias respectivamente. Las actuales normativas para el diagnóstico y tratamiento de las bronquiectasias no dudan en afirmar la necesidad de un tratamiento antibiótico agresivo, ya que desde el primer aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* en la mucosa bronquial de pacientes con bronquiectasias se debe intentar erradicarlo o disminuir al menos el número de colonias o carga bacteriana.

En Atención Primaria estamos acostumbrados a tratar y pensar en la EPOC, pero no es así con las bronquiectasias. Las bronquiectasias son dilataciones irreversibles de la pared bronquial debido a procesos infecciosos o inflamatorios (locales o sistémicos). La arquitectura bronquial y la dinámica

ciliar se deterioran produciéndose una obstrucción al flujo aéreo y un fallo en la eliminación de secreciones que determina un aumento de la producción mucosa e infecciones de repetición. Sus causas más frecuentes son las postinfecciosas (neumonía bacteriana, micobacterias, virus y hongos), seguidas de las de causa no filiada. Otras causas menos frecuentes son inmunodeficiencias, el déficit de alfa-1 antitripsina, la artritis reumatoide y otras enfermedades del colágeno, la aspergilosis broncopulmonar alérgica y el reflujo gastroesofágico.

Debido al aumento de las secreciones bronquiales el paciente puede presentar tos, broncorrea e infecciones de repetición. Otros síntomas frecuentes son la disnea, la hemoptisis, el dolor pleurítico, la astenia, la pérdida de peso y el broncoespasmo cuando se asocia hiperreactividad bronquial. Los pacientes con cuadros graves desarrollan obstrucción crónica al flujo aéreo, insuficiencia respiratoria, neumonías de repetición, hipertensión pulmonar e insuficiencia cardíaca derecha.

Como hemos señalado anteriormente, estos pacientes presentan una colonización/infección bronquial crónica; cuando sobre esta colonización se produce un sobrecrecimiento bacteriano, por encima de un determinado umbral del propio microorganismo colonizador, estamos ante una reagudización infecciosa que precisará un tratamiento antimicrobiano. Los gérmenes responsables más frecuentes de las infecciones de repetición son el *Haemophilus influenzae* seguido de la *Pseudomonas aeruginosa*, neumococo y *Moraxella catarrhalis* (tabla 1).

Ante la presencia de los síntomas anteriormente descritos deberemos sospechar que estamos ante unas posibles bronquiectasias, debiendo realizar un estudio básico que contemple una historia clínica adecuada para descartar causas secundarias, espirometría con test broncodilatador, radiografía de tórax, hemograma completo, inmunoglobulinas, cultivo de esputo y un TAC de alta resolución. La exploración física puede ser normal en los períodos sin infecciones, o bien mostrar estertores crepitantes. La espirometría puede ser normal o con grados variables de obstrucción bronquial. El diagnóstico definitivo se realiza mediante la tomografía computarizada de alta resolución sin contraste, en donde la morfología y distribución de las bronquiectasias nos pueden orientar hacia algunas causas secundarias: la presentación perihiliar es sugestiva de aspergilosis alérgica, la afectación de lóbulos superiores es más frecuente en la fibrosis quística y en la tuberculosis, mientras que la afectación de lóbulos inferiores es típica de las bronquiectasias idiopáticas.

El pronóstico de las bronquiectasias será peor en determinadas situaciones relacionadas con la edad, la presencia de otras enfermedades asociadas, la extensión de las bronquiectasias, la frecuencia y gravedad de las reagudizaciones



infecciosas, la progresión en la alteración de la gasometría arterial y pruebas funcionales respiratorias, la persistencia de la colonización por *Pseudomona* y los niveles de PCR como marcador de la inflamación crónica.

El adecuado manejo del paciente con bronquiectasias requiere considerar el tratamiento de las reagudizaciones y las posibles medidas para prevenir tanto las reagudizaciones como el deterioro de la función pulmonar (tratamiento crónico). En ambos casos el tratamiento estará dirigido al alivio de síntomas y a reducir la morbimortalidad asociada. El tratamiento en cualquier caso será individualizado debido a la gran heterogeneidad clínica de los pacientes con bronquiectasias.

Los cambios en la expectoración serán indicativos de reagudización infecciosa (aumento de su volumen, consistencia, purulencia, hemoptisis), así como el aumento de la tos, aumento o aparición de disnea junto con la presencia de fiebre, dolor pleurítico y cambios en el patrón conocido de ruidos respiratorios del paciente. Esto lo debemos tener en cuenta, ya que el abuso de antibióticos en estos pacientes supone exponerles a los efectos adversos de los mismos, favorece el desarrollo de resistencias bacterianas y la selección de microorganismos, como la *pseudomona*, mientras que la demora en la prescripción de antibiótico ante una infección invasora puede tener importantes consecuencias para el paciente.

El tratamiento de la colonización/infección de las bronquiectasias ya ha sido referido anteriormente, así que comentaré únicamente las pautas más recomendadas para las reagudizaciones infecciosas. Según la situación funcional del paciente, el conocimiento de los gérmenes aislados, los cultivos de esputo y antibiogramas previos y las resistencias antibióticas locales, decidiremos con que antibiótico tratamos al paciente y si usamos la vía oral o parenteral. En las reagudizaciones leves la combinación de Amoxicilina/clavulánico (dosis de amoxicilina de 875-1000 gr), ofrece cobertura adecuada para *Haemophilus influenzae* y neumococo. En caso de sospecha de infección por *Pseudomonas aeruginosa*, el tratamiento debe ser una quinolona; ciprofloxacino 750 mg cada 12 horas, pudiendo utilizarse como alternativa levofloxacino 750/ 24 horas.

Aunque la duración del tratamiento no está definitivamente establecida se recomienda una duración de al menos 10 días. En el caso de *Pseudomonas aeruginosa* hasta 14-21 días. La asociación de la tobramicina inhalada no se ha mostrado eficaz en las agudizaciones.

Este tratamiento inicial puede modificarse en caso de disponer cultivos con antibiograma obtenidos en el momento de la agudización. En caso de agudizaciones graves y empeoramiento tras el tratamiento inicial, está indicado el ingreso hospitalario.

Las recomendaciones acerca del tratamiento antibiótico inhalado de

mantenimiento en las bronquiectasias son contradictorias. A diferencia de las bronquiectasias ligadas a la fibrosis quística donde sí se recomienda su uso generalizado. Algunas revisiones recientes recomiendan su uso en pacientes con bronquiectasias no debidas a la fibrosis quística con infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa*, o ante la presencia de efectos adversos, resistencias o ineficacia del tratamiento prolongado por vía oral, siempre que se intensifique el cuidado en la monitorización de efectos adversos y la efectividad del tratamiento. Algunos profesionales incluso prefieren utilizar la antibioterapia inhalada como primera línea de tratamiento en casos de infección bronquial crónica por *Pseudomonas aeruginosa*, relegando la administración sistémica (oral o intravenosa) a los casos de falta de eficacia de la inhalada, sustituyendo a ésta o junto con la misma. La terapia antibiótica inhalada ha sido tratada ampliamente en el apartado 7.

Otros tratamientos recomendados son la vacuna antineumocócica y antigripal. Una revisión Cochrane (Chang CC, 2009) encuentra limitada evidencia a favor de la vacunación antineumocócica y las recomendaciones a favor de la vacunación antigripal en estos pacientes se extrapolan de su eficacia en la EPOC. Existe una revisión sistemática Cochrane basada en dos pequeños ensayos clínicos (52 pacientes en total), que muestra que el entrenamiento dirigido a la mejora de la musculatura inspiratoria durante 8 semanas puede ser eficaz en el aumento de la tolerancia al ejercicio y mejora de la calidad de vida. La fisioterapia entendida como intervenciones manuales, como el drenaje postural, la percusión del tórax, la vibración, la tos asistida o la técnica de exhalación forzada aumenta el drenaje de secreciones sin mostrar efectos sobre las pruebas de función respiratoria en estos pacientes. En cuanto a la utilización de mucolíticos, la evidencia actual no parece que permita recomendar su uso generalizado en estos pacientes. El uso de broncodilatadores y de corticoides inhalados en pacientes con bronquiectasias dependerá de la presencia o no de hiperreactividad bronquial asociada, ya que no hay evidencia de su uso de forma crónica. No existe evidencia del beneficio de esteroides ni antiinflamatorios no esteroideos por vía oral, así como tampoco de los antileucotrienos. La cirugía no tiene evidencias, pero existe un consenso para indicar la cirugía en caso de bronquiectasias localizadas que presenten complicaciones como hemoptisis de repetición que no responden a la embolización o abscesos de pulmón que no ceden con antimicrobianos.

En cuanto a la EPOC, hoy en día sigue sin establecerse una indicación clara de tratamiento antibiótico de la colonización/infección bronquial crónica, lo que sí se sabe es que el 30% de los pacientes con EPOC tienen bronquiectasias, siendo en estos últimos donde existe una normativa para su tratamiento (ver apartado 7).

1-9 BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA (por orden alfabético)

- 1 Banerjee D, Khair OA, Honeybourne D. Impact of sputum bacteria on airway inflammation and health status in clinical stable COPD. *Eur Respir J* 2004;23:685-91
- 2 Bilton D. Update on non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Curr Opin Pulm Med* 2008; 14: 595-9.
- 3 Cantón R, Cobos N, de Gracia J, et al. Tratamiento antimicrobiano frente a la colonización pulmonar por *Pseudomonas aeruginosa* en el paciente con fibrosis quística. *Arch Bronconeumol* 2005;41(suppl 1):1-25
- 4 Chin CL, Manzel LJ, Lehman EE, et al. *Haemophilus influenzae* from patients with chronic obstructive pulmonary diseases exacerbation induces more inflammation than colonizers. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:85-91
- 5 Cole PJ. Inflammation: a two-edged sword-the model of bronchiectasis. *Eur J Respir Dis Suppl* 1986;147: 6-15.
- 6 Evans SA, Turner SM, Bosch BJ, Hardy CC, Woodhead MA. Lung function in bronchiectasis: the influence of *Pseudomonas aeruginosa*. *Eur Respir J* 1996; 9: 1601-4
- 7 Fuschillo S, De Felice A, Balzano G. Mucosal inflammation in idiopathic bronchiectasis: cellular and molecular mechanisms. *Eur Respir J* 2008; 31: 396-406
- 8 García-Vidal C, Almagro P, Romani V, et al. *Pseudomonas aeruginosa* in patients hospitalised for COPD exacerbations: a prospective study. *Eur Respir J* 2009;34:1072-8
- 9 Keistinen T, Säynäjäkangas O, Tuuponen T, et al. Bronchiectasis: an orphan disease with a poorly-understood prognosis. *Eur Respir J* 1997; 10: 2784-7
- 10 Lazarus A, Myers J, Fuhrer G. Bronchiectasis in adults: a review. *Postgrad Med* 2008;120:113-21.
- 11 Martínez-García MA, Perpiñá M, Román P, Soler JJ. Quality of life determinants in patients with clinically stable bronchiectasis. *Chest* 2005; 128: 739- 45
- 12 Martínez-García MA, Perpiñá-Tordera M, Román-Sánchez P, et al. Factors associated with lung function decline in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Chest* 2007; 132: 1565-72.
- 13 Martínez-García MA. Bronquiectasias: ¿todavía una enfermedad huérfana?. *Arch Bronconeumol* 2005; 41: 407-9.
- 14 Miravittles M, Soriano JB, García-Río F, et al. Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax* 2009; 64:863-8.
- 15 Murphy TF, Brauer AL, Eschberger K, et al. *Pseudomonas aeruginosa* in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 853-60.
- 16 Murphy TF, Brauer Al, Schiffmacher AT, et al. Persistent colonization by *Haemophilus influenzae* in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:266-72

- 17 Naidich DP, McCauley DI, Khouri NF, et al. Computed tomography of bronchiectasis. *J Comput Assist Tomogr* 1982;6:437-44.
- 18 O'Brien CO, Guest PJ, Hill SL, Stockley RA. Physiological and radiological characterisation of patients diagnosed with chronic obstructive pulmonary disease in primary care. *Thorax* 2000; 55: 635-42
- 19 O'Donnell AE. Bronchiectasis. *Chest* 2008; 134: 815-23.
- 20 Pasteur MC, Helliwell SM, Houghton SJ, Webb SC, Foweraker JE, Coulden RA, et al. An investigation into causative factors in patients with bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1277-84.
- 21 Patel IS, Vlahos I, Wilkinson TMA, Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Wilks M, et al. Bronchiectasis, exacerbations indices, and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 400-7.
- 22 Sethi S, Maloney J, Grove L, et al. Airway inflammation and bronchial bacterial colonization in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:991-8
- 23 Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60:925-31
- 24 ten Hacken NHT, Wijkstra PJ, Kerstjens HAM. Treatment of bronchiectasis in adults. *Br Med J* 2007; 335: 1089-93
- 25 Vendrell M, de Gracia J, Oliveira C, et al. Normativa sobre el diagnóstico y tratamiento de las bronquiectasias. *Arch Bronconeumol* 2008; 44: 629-40.
- 26 Wilkinson TMA, Patel IS, Wilks M, et al. Airway bacterial load and FEV1 decline in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1090-5

2

Exacerbación infecciosa de la EPOC



2

Exacerbación infecciosa de la EPOC

1	Introducción	38
2	Definición	38
3	Epidemiología	39
4	Etiopatogenia	40
5	Indicaciones de estudio microbiológico	44
6	Evaluación y gravedad	46
7	Diagnóstico diferencial	49
8	Criterios de derivación y evaluación hospitalaria	50
9	Tratamiento	52
10	Evolución y pronóstico	62
11	Manejo ambulatorio de las exacerbaciones de la EPOC	63
12	Bibliografía recomendada	69

Autores

Ángela Cervera Juan

Servicio de Neumología. Hospital Universitario Dr. Peset

Enrique Mascarós Balaguer

Especialista en Medicina de Familia y Comunitaria. Centro salud Fuente de San Luis. Valencia

2-1 INTRODUCCIÓN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es uno de los procesos patológicos de mayor prevalencia en el mundo occidental, en España se estima que afecta a un 10,2 % de las personas entre 40 y 80 años.

La EPOC se caracteriza por frecuentes episodios de exacerbación que inciden negativamente en su propia historia natural, ya que contribuyen a un rápido descenso de la función pulmonar y a una importante alteración de la calidad de vida, aumentando la morbilidad y el riesgo de muerte de la enfermedad. Por término medio, los pacientes con EPOC sufren una media de dos exacerbaciones al año, que suponen el principal motivo de consulta al médico de atención primaria, a los servicios de urgencias, así como del ingreso hospitalario en los pacientes con esta enfermedad. El consumo de recursos de la EPOC en España es muy elevado: asciende al 2% del presupuesto anual del Ministerio de Sanidad y Consumo, estimándose que el 41% del coste total de la enfermedad está relacionado con las hospitalizaciones.

La infección es la causa del 50-75 % de las agudizaciones de la EPOC, y en nuestro país se tratan en más del 90% de los casos mediante la prescripción de un tratamiento antibiótico empírico, intentándose esclarecer su etiología mediante el cultivo de esputo solo en el 5% de los episodios.

De lo anteriormente expuesto se deduce que las exacerbaciones de la EPOC son un importante problema de salud pública, con una considerable morbimortalidad e impacto sobre la calidad de vida de los pacientes que las sufren, por lo tanto su prevención, detección y tratamiento precoz deben ser objetivos primordiales para minimizar sus efectos en la progresión de la enfermedad y reducir la mortalidad. Debido a la importancia de las consecuencias derivadas de las exacerbaciones en la EPOC estamos obligados a optimizar y adecuar el tratamiento en función de su gravedad, con un abordaje multidisciplinar en el que estarán implicados todos los niveles asistenciales, incluyendo atención primaria y especializada.

2-2 DEFINICIÓN

El curso progresivo y crónico de la EPOC se ve a menudo agravado por períodos intercurrentes de incremento de los síntomas, particularmente de la disnea, la tos y la cantidad y purulencia del esputo, que se conocen como agudizaciones o exacerbaciones. En la actualidad siguen siendo de utilidad los criterios definidos por Anthonisen en 1987, que definían exacerbación como el aumento de la disnea habitual, aumento de la cantidad y/o purulencia



de la expectoración, signos que indican una posible etiología infecciosa. Sin embargo, la definición de estos episodios es en ocasiones complicada, dada la diferente percepción de estos cambios y la variabilidad del propio estado de salud de estos enfermos de un día para otro. Por esta razón, con el objetivo de intentar solucionar esta situación, una comisión de expertos propone la siguiente definición de consenso para las exacerbaciones de la EPOC: *deterioro mantenido del estado clínico estable del paciente, que va más allá de las variaciones diarias habituales, caracterizado por un cambio en la disnea basal del paciente, tos y/o expectoración basales, que es agudo en su inicio y que precisa un cambio en la medicación habitual del paciente.*

El incremento de la disnea, que es la principal manifestación de una exacerbación, se acompaña a menudo de sibilancias, opresión torácica, agravamiento de la tos y de la producción y purulencia del esputo y fiebre. Las exacerbaciones también pueden acompañarse de manifestaciones inespecíficas, como malestar general, insomnio, sueño, fatigabilidad, depresión y confusión mental. La duración promedio de una agudización es de siete días, aunque pueden pasar varios meses antes de que el paciente recupere su estado funcional basal.

2-3 EPIDEMIOLOGÍA

Los pacientes con EPOC sufren un promedio de dos agudizaciones anuales, y de ellas una de cada seis requiere ingreso hospitalario, aunque la frecuencia de las agudizaciones dependerá del grado de deterioro funcional basal, de tal modo que los pacientes con un $FEV_1 > 60\%$ sufren solo 1,6 agudizaciones/año de promedio, a diferencia de los que tienen un $FEV_1 < 40\%$ que sufren unas 2,3 exacerbaciones en el mismo plazo.

La tasa anual de visitas a urgencias en nuestro medio se sitúa en 450 por cada 100.000 habitantes y la tasa de hospitalizaciones en 216 por cada 100.000 habitantes y año. En España, se estima que las exacerbaciones de la EPOC generan el 10-12 % de las consultas de Atención Primaria, entre 1-2 % de todas las visitas a Urgencias y cerca del 10 % de los ingresos hospitalarios por patología médica. La agudización de causa infecciosa en la EPOC constituye el 1,5% de las urgencias atendidas en el hospital y el 13,7% de las infecciones tratadas en dicho medio.

Con respecto a su gravedad, se ha consignado que las agudizaciones son la principal causa de mortalidad en los enfermos con EPOC. Un estudio a gran escala registró una tasa de mortalidad intrahospitalaria del 11 % y una tasa de letalidad a un año del 43 % en pacientes EPOC ingresados por exacerbaciones

agudas con necesidad de ventilación mecánica. La edad avanzada, el grado de obstrucción de la vía aérea, la diabetes mellitus y la calidad de vida previa al ingreso son importantes factores de riesgo de mortalidad en pacientes con EPOC ingresados por exacerbación.

De todos estos datos se deduce que las agudizaciones son la principal causa de visitas médicas, consultas a los servicios de urgencias, ingresos hospitalarios y mortalidad en los pacientes con EPOC.

2-4 ETIOPATOGENIA

El mecanismo patogénico de la agudización de la EPOC no es del todo bien conocido, debido principalmente a las dificultades para utilizar técnicas invasoras como las biopsias bronquiales durante el episodio agudo, lo que obliga a utilizar marcadores indirectos, con sus comprensibles limitaciones. Se sabe que se trata de un complejo proceso flogístico en el que participan distintas células inflamatorias (eosinófilos, neutrófilos, macrófagos y linfocitos), sus mediadores (IL-6, IL-8, TNF-alfa, leucotrienos B4 e interferón gamma) y el epitelio bronquial, desembocando en la obstrucción de la vía aérea de pequeño calibre y en la destrucción del parénquima pulmonar.

Para explicar este complejo mecanismo se ha postulado el efecto local del humo del tabaco o a la infección viral como factores debilitantes del epitelio respiratorio y causales de disfunción ciliar, desencadenantes del aumento de la producción y viscosidad de la mucosidad y disminución de su aclaramiento, constituyendo un factor favorecedor de la adherencia de las bacterias inhaladas a esta mucosa bronquial alterada, liberando sustancias que atraerán a los neutrófilos, y éstos a su vez originarán la liberación de mediadores inflamatorios que dañarán la mucosa bronquial, perpetuando el proceso flogístico y desencadenando la colonización bacteriana del tracto respiratorio inferior que sufren muchos de estos pacientes.

La colonización del tracto respiratorio inferior está favorecida por tres mecanismos fundamentales: la alteración de la mucosa traqueobronquial ligada al humo de tabaco o a la infección viral, el aumento de la adhesividad bacteriana al epitelio respiratorio por hipersecreción y enlentecimiento del moco y por último, por las alteraciones en el sistema de defensa inmunológico. Por lo tanto, en un paciente con EPOC estable los principales factores de riesgo de la colonización bacteriana serán el hábito tabáquico persistente, el grado del deterioro funcional y la infección viral previa.

Los principales microorganismos potencialmente patógenos implicados en la colonización del tracto respiratorio inferior de los pacientes con EPOC



son: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* y *Moraxella catarrhalis*. Cuando estas bacterias aumentan en número, por alguna alteración en el sistema inmunológico del huésped o por algún factor de virulencia de las propias bacterias, se produce un aumento de la inflamación y se desencadena el cuadro clínico que caracteriza la agudización infecciosa, aunque ésta también puede ser debida a la adquisición de un nuevo microorganismo o de una nueva cepa de una bacteria ya detectada con anterioridad.

Según las evidencias publicadas, la infección respiratoria es causa del 50-75 % de las agudizaciones de la EPOC. En las agudizaciones no infecciosas la causa suele estar mal definida, pero la exposición a contaminación atmosférica, polvo, vapores o humos, o el abandono de la medicación basal de la EPOC, muy probablemente se relacionen con algunas de estas agudizaciones. Pese a todo, hasta en un 30 % de los casos no se puede identificar la causa de la exacerbación.

Las manifestaciones clínicas no permiten identificar la etiología de la exacerbación, debido a que tanto las agudizaciones bacterianas como las de origen viral se asocian a los mismos síntomas clínicos y similar respuesta inflamatoria. Desde hace muchos años se conoce que la existencia de dos o más criterios de Anthonisen: aumento del esputo, aumento de la disnea y/o aumento de la purulencia del esputo, hacen más probable la etiología bacteriana de la infección, siendo este último síntoma el que se ha asociado con un aumento en la carga bacteriana de las secreciones respiratorias durante las agudizaciones.

Las bacterias son responsables de la mitad de las agudizaciones de causa infecciosa, principalmente causadas por *Haemophilus influenzae* (bacteria aislada con mayor frecuencia en todas las series), seguida de *Streptococcus pneumoniae* y *Moraxella catarrhalis*. Sin embargo, en el paciente con EPOC grave con una agudización que requiere ventilación asistida, la infección puede estar causada por *Pseudomonas aeruginosa* (Tabla1).

Tabla 1. Etiología infecciosa en la exacerbación de EPOC

Agente infeccioso	Probabilidad	Microorganismo
Bacterias	50 %	<ul style="list-style-type: none"> · Principalmente <i>Haemophilus influenzae</i>, <i>Streptococcus pneumoniae</i> o <i>Moraxella catarrhalis</i>. · <i>Pseudomonas aeruginosa</i> en la EPOC con exacerbaciones frecuentes o exacerbación grave que curse con insuficiencia respiratoria y pueda requerir VM.
Virus	30 %	<ul style="list-style-type: none"> · Rhinovirus
Otros	20 %	<ul style="list-style-type: none"> · <i>Chlamydia pneumoniae</i> · <i>Mycoplasma pneumoniae</i> · Otros patógenos respiratorios

Tomado de *Guía de práctica clínica de diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica*. SEPAR-ALAT, 2009. www.separ.es

El resto de las agudizaciones infecciosas están causadas por virus en un 30 % de los casos (virus Influenza, Parainfluenza, Rhinovirus y Adenovirus), en ocasiones asociados a bacterias, o excepcionalmente provocados por otros microorganismos.

Los principales factores de riesgo para sufrir una agudización por microorganismos no habituales de la flora bacteriana respiratoria, como los bacilos Gram negativos entéricos (*Escherichia coli*, *Enterobacter spp*, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Stenotrophomonas maltophilia*), o resistentes a los antibióticos (enterobacterias con factores de resistencia añadidos: producción de betalactamasas de espectro ampliado) están recogidos en la tabla 2:

Tabla 2. Factores de riesgo para microorganismos no habituales

Tratamiento antibiótico en los 4 meses previos Tratamiento prolongado con corticoides Más de 4 agudizaciones el año anterior Obstrucción muy grave al flujo aéreo ($FEV_1 < 30\%$) Exacerbación grave que curse con insuficiencia respiratoria y pueda requerir VM.

Tomado de *Tratamiento antimicrobiano de la agudización de la EPOC*. Documento de consenso 2007. *Arch Bronconeumol* 2008; 44: 100 - 108

Como muestra la tabla 3 el grado de deterioro funcional respiratorio también puede orientar hacia la presencia de diferentes microorganismos potencialmente patógenos en el curso de una agudización.

Tabla 3. Clasificación de la exacerbación de la EPOC en función de los microorganismos más probables

Grupo	Definición	Factores de riesgo mas probables	Microorganismos
I	EPOC con FEV ₁ > 50 %	Sin comorbilidad ^a	Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae Moraxella catarrhalis.
		Con comorbilidad ^a	Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae
II	EPOC con FEV ₁ < 50 %	Sin riesgo ^b de infección por <i>P. aeruginosa</i>	<i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> Enterobacterias
		Con riesgo ^b de infección por <i>P. aeruginosa</i>	<i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> Enterobacterias <i>P. aeruginosa</i>

^aComorbilidad: diabetes mellitus, cirrosis hepática, insuficiencia renal crónica y cardiopatía.

^b Riesgo de infección por *P. aeruginosa*: tratamiento antibiótico en los 4 meses previos, tratamiento prolongado con corticoides, más de 4 agudizaciones el año anterior y/o obstrucción muy grave al flujo aéreo (FEV₁ < 30%). Tomado de *Tratamiento antimicrobiano de la agudización de la EPOC. Documento de consenso 2007. Arch Bronconeumol 2008; 44: 100 - 108*

Así, en la EPOC leve-moderada, es decir con un FEV₁ > 50 %, predominan *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *M. catarrhalis*, microorganismos en los que el cultivo de esputo es poco efectivo y en muchos casos no se aíslan microorganismos potencialmente patógenos, mientras que los pacientes con una EPOC grave, con FEV₁ < 50 % presentan un riesgo seis veces superior de sufrir una agudización causada por *Haemophilus influenzae*, y en algunos casos más graves por gram negativos (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*), e incluso *Pseudomonas aeruginosa*.

Es importante señalar que la tendencia a sufrir agudizaciones repetidas es una característica de la EPOC. Así, en estudios de seguimiento se observa que los pacientes que sufren un número elevado de agudizaciones durante un periodo determinado de tiempo, siguen con esa tendencia en el futuro, de manera que el número de agudizaciones sufridas con anterioridad es uno de los mejores predictores del riesgo de sufrir nuevas exacerbaciones.

2-5 INDICACIONES DE ESTUDIO MICROBIOLÓGICO

Cuando se cultiva el esputo de un paciente con EPOC en situación estable pueden aislarse bacterias, siendo los patógenos obtenidos con mayor frecuencia *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* y *Moraxella catarrhalis*. La incertidumbre acerca del papel de las bacterias en los episodios de agudización se debe a la observación de la presencia de los mismos microorganismos cuando el paciente está clínicamente estable, hecho que refleja la colonización traqueobronquial crónica en estos pacientes, sin que ello signifique que el paciente sufra una agudización o que deba ser tratado con antibióticos por esta circunstancia. Aunque la mayoría de los datos bacteriológicos publicados son cualitativos, una serie de estudios ha examinado los cultivos cuantitativos de las secreciones de las vías respiratorias bajas obtenidos con cepillado bronquial protegido en esta población, y demostró que en los pacientes con exacerbación se aíslan mayor número de bacterias que en los pacientes con ausencia de síntomas, comparables a las encontradas en los pacientes con infecciones invasoras (más de 1.000 unidades formadoras de colonias [UFC]/ml). En realidad, si se utiliza un punto de corte superior a 10.000 UFC/ml, sólo el 5 % de los pacientes estables muestra tal cantidad de bacterias, comparado con el 24 % de los pacientes con exacerbación.

El dato que mejor indica que la exacerbación está producida por una infección bacteriana en un paciente con EPOC es la coloración amarillo-verdosa del esputo, sin necesidad de tener que comprobar el aislamiento de microorganismos en el esputo.

Por lo anteriormente expuesto, se deduce que los pacientes con EPOC leve o moderada, sin comorbilidad ni factores de riesgo para microorganismos no habituales y con una exacerbación que curse con dos o más criterios de Anthonisen y sin criterios de ingreso hospitalario serán tratados con antibiótico de forma empírica, sin necesidad de establecer el diagnóstico microbiológico. Sin embargo, cuando se sospeche la presencia de microorganismos no habituales de la flora bacteriana respiratoria o que los resultados obtenidos puedan condicionar cambios en el tratamiento antibiótico, sí que estará indicado realizar estudios microbiológicos. Las recomendaciones establecidas

para el diagnóstico microbiológico en la Normativa de Consenso de Tratamiento antibiótico de la agudización de EPOC 2007, son las siguientes (Tabla 4):

1. Pacientes que requieren hospitalización y que asocian factores de riesgo de microorganismos poco habituales o resistentes a los antibióticos (Tabla 2).

2. En los pacientes con exacerbación grave de EPOC que requiere ingreso en una unidad de cuidados intensivos, ventilados mecánicamente o no, siempre es aconsejable intentar obtener un diagnóstico microbiológico. La razón es doble: por un lado, porque en estos pacientes suelen coincidir los factores de riesgo antes mencionados, y en segundo lugar, porque la gravedad de la agudización aconseja que el tratamiento antibiótico deba ser lo más ajustado posible a la etiología microbiana.

3. En los pacientes que presentan una agudización con mala respuesta al tratamiento empírico, evidenciada por la persistencia de signos y síntomas capitales de la exacerbación a las 72 h de iniciado el tratamiento.

Tabla 4. Recomendaciones para el diagnóstico microbiológico en Agudizaciones EPOC

Tipo de agudización	Recomendación
Leve	Ninguna
Moderada-grave sin factores de riesgo para microorganismos no habituales ^a	Ninguna
Moderada-grave con factores de riesgo para microorganismos no habituales ^a	Tinción Gram y cultivo de esputo
Grave con criterios de ingreso en UCI	Aspirado traqueal o cepillado bronquial
Mala respuesta al tratamiento inicial	Tinción Gram y cultivo de esputo

^aRiesgo de infección por microorganismos no habituales: tratamiento antibiótico en los 4 meses previos, tratamiento prolongado con corticoides, más de 4 agudizaciones el año anterior y/o obstrucción muy grave al flujo aéreo ($FEV_1 < 30\%$). Tomado de *Tratamiento antimicrobiano de la agudización de la EPOC. Documento de consenso 2007. Arch Bronconeumol 2008; 44: 100 - 108*

2-6 EVALUACION Y GRAVEDAD

La valoración de las exacerbaciones es un aspecto esencial que afecta a todos los componentes de la enfermedad. Las agudizaciones provocan un deterioro del estado de salud de los pacientes con EPOC, favorecen la progresión de la enfermedad e incluso empeoran el pronóstico. Por todo ello, es muy importante, en el manejo de la EPOC, una adecuada valoración de su gravedad para instaurar, en cada caso, el tratamiento más adecuado.

La valoración de un paciente EPOC con sospecha de exacerbación debe centrarse en evaluar la gravedad del episodio y descartar otras causas de deterioro de los síntomas. La evaluación de la gravedad de la exacerbación se basará fundamentalmente en la historia médica previa, los síntomas actuales, la exploración física y según los casos y en función de la disponibilidad de recursos, en los resultados de la gasometría arterial, electrocardiograma, radiografía de tórax, hemograma, bioquímica de sangre y cultivo de esputo

Tabla 5. Evaluación inicial del paciente con agudización de la EPOC

<p>Historia clínica previa</p> <ul style="list-style-type: none"> Estado respiratorio basal Historia de tabaquismo Exacerbaciones previas y necesidad de ingreso hospitalario Volumen y color del esputo Grado de disnea basal Pruebas de función respiratoria y gasometría arterial previas Duración y progresión de los síntomas Capacidad de tolerancia al ejercicio Tratamiento previo y grado de cumplimiento Condiciones sociales en que vive Comorbilidad
<p>Exploración física</p> <ul style="list-style-type: none"> Cor pulmonale Broncoespasmo Neumonía Inestabilidad hemodinámica Obnubilación Respiración paradójica Uso de musculatura accesoria Descompensación de enfermedad asociada
<p>Técnicas diagnósticas</p> <ul style="list-style-type: none"> Gasometría arterial Electrocardiograma Radiografía de tórax Hemograma y bioquímica básica en sangre Cultivo de esputo

Tomado de *Tratamiento hospitalario de los episodios de agudización de la EPOC. Una revisión basada en la evidencia. Arch Bronconeumol 2005; 41 (4): 220 - 229*

y, según todo ello se decidirá cuál es el tratamiento más adecuado y la necesidad o no de ingreso hospitalario.

La anamnesis debe tener en cuenta el tiempo de evolución de la clínica, la aparición de nuevos síntomas, la gravedad de la disnea, el aumento de la tos y del volumen y la purulencia de la expectoración (síntomas que apuntan hacia una causa bacteriana de la agudización), la limitación de las actividades diarias, la situación clínica basal y grado de obstrucción de la vía aérea, los antecedentes de exacerbaciones previas, su frecuencia, gravedad y tratamiento requerido, la presencia de comorbilidades, así como el régimen de tratamiento médico actual y su grado de cumplimiento. Las formas más frecuentes de comorbilidad asociadas con mal pronóstico de las exacerbaciones son la insuficiencia cardíaca, enfermedad arterial coronaria, diabetes mellitus, enfermedad renal y hepática. En pacientes con EPOC muy grave, una disminución en el nivel de conciencia es el signo de mayor importancia de una exacerbación y es indicativo de la necesidad de una evaluación hospitalaria urgente. La exploración física deberá evaluar el efecto del episodio de exacerbación actual sobre el sistema respiratorio y el estado hemodinámico.

Los principales criterios de gravedad de una exacerbación de EPOC están recogidos en la Tabla 6, y la presencia de cualquiera de ellos será indicación de derivación del paciente a un centro hospitalario para valoración del ingreso hospitalario.

Tabla 6. Criterios clínicos de gravedad de la exacerbación de EPOC

Cianosis intensa
Obnubilación u otros síntomas neurológicos
Frecuencia respiratoria > 25 respiraciones/min
Frecuencia cardíaca > 110 lat/min
Inestabilidad hemodinámica
Desarrollo de edemas periféricos
Signos de fallo cardíaco derecho
Respiración paradójica
Uso de la musculatura accesoria de la respiración
Fracaso muscular ventilatorio

Tomado de Recomendaciones para la atención al paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Arch Bronconeumol 2001; 37: 269 - 278 y GOLD '09

En función de los antecedentes médicos del paciente (gravedad de la EPOC, exacerbaciones previas, comorbilidad) y la situación clínica del episodio de exacerbación actual, el consenso ATS/ERS sobre el manejo de los pacientes con EPOC (2004) propone 3 niveles de gravedad y en función

de la misma recomienda los procedimientos diagnósticos que se deben llevar a cabo (Tabla 7).

Tabla 7. Clasificación de gravedad de la exacerbación de EPOC y procedimientos diagnósticos recomendados

	Estadio I	Estadio II	Estadio III
Antecedentes clínicos: Gravedad de la EPOC Exacerbaciones previas frecuentes Comorbilidad ^a	Leve- moderada + +	Moderada- grave +++ +++	Grave +++ +++
Exploración física: Evaluación hemodinámica Taquipnea, Uso musc. accesoria Ausencia respuesta tto inicial	Estable Ausente No	Estable ++ ++	Estable/ inestable ++ ++
Procedimientos diagnósticos: SaO ₂ Gasometría arterial Rx Tórax Análisis de sangre ^b Tinción de gram y cultivo de esputo ECG	Si No No No No ^c No	Si Si Si Si Si Si	Si Si Si Si Si Si

+ poco probable; ++ probable;+++ muy probable; ^aComorbilidad: Insuf. Cardíaca, c. isquémica, DM, Insuficiencia renal y hepática. ^bAnálisis de sangre: hemograma, función renal, hepática y electrolitos; ^cTener en cuenta en caso de tratamiento antibiótico reciente Tomado de *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*

- Pruebas de función respiratoria y pico de flujo espiratorio (PEF): Las pruebas de función respiratoria son difíciles de realizar adecuadamente por el paciente durante una exacerbación, por lo que no se recomienda su realización de forma rutinaria en esta situación.

- Gasometría arterial: es esencial en los pacientes subsidiarios de ingreso hospitalario, para evaluar la gravedad de la exacerbación. Una PaO₂ < 60 mmHg y/o una SaO₂ < 90% con o sin PaCO₂ > 50 mmHg respirando aire ambiente, indican insuficiencia respiratoria. Además, la presencia de acidosis respiratoria moderada-grave pH < 7.35 e hipercapnia (PaCO₂ > 46 mmHg) en un paciente con fallo respiratorio son indicadores de necesidad de ventilación mecánica no invasiva.



- Radiografía de tórax y ECG: La radiografía de tórax en proyección posteroanterior y lateral son de gran utilidad para identificar diagnósticos alternativos, que pueden simular una exacerbación. El ECG ayuda a reconocer arritmias, hipertrofia del ventrículo derecho y episodios isquémicos. El tromboembolismo pulmonar puede ser difícil de diferenciar de una exacerbación, sobre todo en casos de EPOC grave, ya que la hipertrofia del ventrículo derecho y el aumento de calibre de las arterias pulmonares pueden estar presente en el ECG y Rx de tórax de ambos. En estos casos, si existe la sospecha de tromboembolismo pulmonar, la determinación del dímero D y la realización de una TC helicoidal con contraste ayudarán al diagnóstico. Si la probabilidad de tromboembolismo pulmonar es elevada, se recomienda instaurar tratamiento anticoagulante junto con el de la exacerbación.

- Análisis de sangre: el recuento de hematíes y hematocrito permite identificar una poliglobulia (hematocrito > 55%) secundaria a hipoxemia crónica. El recuento de leucocitos es poco informativo. Los análisis bioquímicos pueden revelar si la causa de la exacerbación es un problema electrolítico (hiponatremia, hiperpotasemia, etc), una descompensación diabética o un trastorno nutricional.

2-7 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Entre un 10-30% de los pacientes con una aparente exacerbación de EPOC no responden al tratamiento. En estos casos se deben descartar otras posibles causas de deterioro clínico que se pueden confundir con una exacerbación, y que suelen ser subsidiarias de tratamiento específico, como la presencia de neumonía, neumotórax, tromboembolismo pulmonar, derrame pleural, carcinoma broncogénico, fractura costal, insuficiencia cardíaca, arritmias, toma de sedantes, narcóticos o β -bloqueantes no selectivos, así como la presencia de obstrucción de la vía aérea superior. La falta de cumplimiento del tratamiento pautado para la EPOC en fase estable también puede producir un deterioro de los síntomas y simular una exacerbación.

Tabla 8. Diagnóstico diferencial de la exacerbación EPOC

<p>Causas respiratorias</p> <ul style="list-style-type: none"> Neumonía Neumotórax Tromboembolismo pulmonar Derrame pleural Carcinoma broncogénico Fractura costal <p>Causas cardiacas</p> <ul style="list-style-type: none"> Insuficiencia cardiaca Arritmias <p>Otras</p> <ul style="list-style-type: none"> Fármacos: sedantes, narcóticos, β-bloqueantes no selectivos, etc Falta de cumplimiento terapéutico

Tomado de *Recomendaciones para la atención al paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica*. Arch Bronconeumol 2001; 37: 269 - 278 y GOLD '09

2-8 CRITERIOS DE DERIVACIÓN Y EVALUACIÓN HOSPITALARIA

La decisión sobre el lugar de tratamiento es probablemente una de las cuestiones más trascendentes en el manejo del paciente EPOC que sufre una exacerbación, tanto por el riesgo vital de una decisión inadecuada y el coste económico derivado de esta complicación, como por la alta tasa de fracasos terapéuticos.

En la actualidad, no disponemos de ningún marcador clínico ni biológico aislado que nos permita el diagnóstico específico de exacerbación de EPOC, o que sirva como criterio objetivo de ingreso hospitalario.

El riesgo de muerte por una exacerbación está estrechamente relacionado con el desarrollo de acidosis respiratoria, la presencia de comorbilidad significativa y la necesidad de soporte ventilatorio. Los pacientes EPOC leve-moderado en ausencia de estas condiciones durante una exacerbación no tienen un elevado riesgo de mortalidad, sin embargo los EPOC graves a menudo requieren ingreso hospitalario, independientemente de la gravedad de la exacerbación.

El paciente con EPOC leve o moderada con una exacerbación sin criterios de gravedad puede ser tratado de forma ambulatoria, recomendándose en todos los episodios de agudización un seguimiento a las 72 horas de

iniciado el tratamiento, para valorar la respuesta adecuada al mismo.

La necesidad de ingresar al paciente con exacerbación de EPOC se basa en la valoración de su situación clínica basal y actual, progresión de los síntomas, en la respuesta al tratamiento inicial, en la presencia y gravedad de la comorbilidad asociada y la disponibilidad de atención adecuada en el domicilio. En la Tabla 9 se recogen los criterios recomendados para guiar la decisión de ingreso hospitalario en los pacientes con exacerbación de EPOC. Aunque ninguno de ellos supone una indicación absoluta, la suma de varios de ellos refuerza la necesidad de un tratamiento hospitalario.

Tabla 9. Criterios para remitir al hospital a un paciente con exacerbación de EPOC

1. EPOC Grave (FEV ₁ < 50%)	
2. Cualquier grado de EPOC con:	Insuficiencia respiratoria Taquipnea (>25 respiraciones por minuto) Uso de músculos accesorios Signos de insuficiencia cardiaca derecha Hipercapnia Fiebre (>38,5°C) Imposibilidad de controlar la enfermedad en el domicilio
	Comorbilidad asociada grave Disminución del nivel de consciencia o confusión Mala evolución en una visita de seguimiento de la exacerbación Necesidad de descartar otras enfermedades: <ul style="list-style-type: none"> o Neumonía o Neumotórax o Insuficiencia cardiaca izquierda o Tromboembolia pulmonar o Neoplasia broncopulmonar o Estenosis de la vía aérea superior

Tomado de *Guía de práctica clínica de diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica*. SEPAR-ALAT, 2009. www.separ.es

Estableciendo una analogía con el manejo de la neumonía adquirida en la comunidad, no existe, por el momento, ninguna herramienta semejante a la escala pronóstica de Fine, que nos ayude a establecer la indicación de ingreso hospitalario en pacientes con exacerbación de EPOC, dependiendo finalmente esta decisión del juicio clínico del médico responsable, que valorará la gravedad de la exacerbación, su respuesta inicial al tratamiento y la situación personal del paciente.

Los pacientes con disnea intensa que no responde al tratamiento, con insuficiencia respiratoria hipoxémica y/o hipercápnica, con o sin acidosis respiratoria que no responde a oxigenoterapia y ventilación mecánica no invasiva, y los enfermos que cursan con inestabilidad hemodinámica que requiere tratamiento vasopresor, serán candidatos al ingreso en unidades de cuidados intensivos (Tabla 10).

Tabla 10. Indicaciones de ingreso en UCI de pacientes con exacerbación de EPOC

Disnea intensa que no responde al tratamiento inicial

Confusión, letargia, coma o fatiga de los músculos respiratorios

Hipoxemia persistente o progresiva ($\text{PaO}_2 < 50 \text{ mmHg}$) y/o hipercapnia grave o que empeora ($\text{PaCO}_2 > 60 \text{ mmHg}$) y/o acidosis grave o que empeora ($\text{pH} < 7.25$) a pesar de recibir oxígeno suplementario y ventilación mecánica no invasiva

Necesidad de ventilación mecánica

Inestabilidad hemodinámica con necesidad de vasopresores

Tomado de *GOLD '09*

2-9 TRATAMIENTO

2-9.1 Indicación de tratamiento antibiótico en la exacerbación de EPOC

Como ya se ha comentado con anterioridad la etiología de la exacerbación de EPOC suele ser la infección bacteriana en un elevado porcentaje de pacientes (50 % de las exacerbaciones de causa infecciosa), por lo que el tratamiento antibiótico parece adecuado en estas circunstancias. Sin embargo, no todos los pacientes tendrán indicación de antibioterapia, teniendo presente que es importante limitar el uso innecesario de los antibióticos en los pacientes sin indicación, para ayudar a controlar la aparición de resistencias a los mismos.



A pesar de que la mayoría de las recomendaciones aconsejan el tratamiento antibiótico, ninguno de los estudios aleatorios, doble ciego y controlados con placebo realizados hasta la fecha responden completamente la cuestión referente al supuesto beneficio real del tratamiento antibiótico.

Por estos motivos, y basándose en la evidencia clínica actual, la indicación de tratamiento antibiótico en la exacerbación de EPOC se limita a las siguientes circunstancias:

- Pacientes con los 3 criterios de Anthonisen: aumento de la disnea y aumento del volumen y la purulencia del esputo.
- Pacientes con 2 de los criterios de Anthonisen, siempre que el aumento de la purulencia del esputo sea uno de ellos.
- Los pacientes con exacerbación grave que requieran ventilación mecánica (invasiva o no invasiva).

Las guías de tratamiento para la exacerbación de EPOC recomiendan un uso racional de los antibióticos para conseguir el máximo beneficio del paciente candidato a dicho tratamiento, minimizar el riesgo de fracaso terapéutico y de hospitalización, a la vez que intentan contener la extensión de las resistencias bacterianas.

Las guías más recientes, para ayudar a elegir el tratamiento antibiótico más adecuado, estratifican a los pacientes en función del grado de obstrucción de vía aérea (FEV_1), comorbilidad asociada y el riesgo de infección por *Pseudomonas aeruginosa* (Tabla 11).

Tabla 11. Clasificación de la exacerbación de la EPOC en función de los microorganismos más probables y pautas de tratamiento antibiótico empírico recomendadas

Grupo	Definición	Factores de riesgo mas probables	Microorganismos	Antibiótico	Alterniva ATB	Duración (días)
I	EPOC con FEV ₁ > 50 %	Sin comorbilidad ^a	<i>H influenzae</i> , <i>S. pneumoniae</i> <i>M. catarrhalis</i>	Amoxicilina-clavulánico	Cefditoren ^c	5 - 7
			<i>H influenzae</i> , <i>S. pneumoniae</i>	Levofloxacin Moxifloxacin ^d	Amoxicilina-clavulánico ^d	5 - 7
		Con comorbilidad ^a	<i>H influenzae</i> , <i>S. pneumoniae</i> Enterobacterias	Levofloxacin Moxifloxacin ^d	Amoxicilina-clavulánico ^d	5 - 7
II	EPOC con FEV ₁ < 50 %	Sin riesgo ^b de infección <i>P. aeruginosa</i>	<i>H influenzae</i> , <i>S. pneumoniae</i> Enterobacterias	Levofloxacin Ciprofloxacino	Betalactámico activo frente a <i>P. aeruginosa</i> ^e	10
		Con riesgo ^b de infección <i>P. aeruginosa</i>	<i>H influenzae</i> , <i>S. pneumoniae</i> Enterobacterias <i>P. aeruginosa</i>	Levofloxacin Ciprofloxacino	Betalactámico activo frente a <i>P. aeruginosa</i> ^e	

^aComorbilidad: diabetes mellitus, cirrosis hepática, insuficiencia renal crónica y cardiopatía. ^bRiesgo de infección por *P. aeruginosa*: tratamiento antibiótico en los 4 meses previos, tratamiento prolongado con corticoides, más de 4 agudizaciones el año anterior y/o obstrucción muy grave al flujo aéreo (FEV₁ < 30%).

^cDosis 400 mg/12h. Otras alternativas son fluorquinolonas y macrólidos ^dConsiderar la administración parenteral en pacientes que requieran ingreso hospitalario. ^eCefepima, ceftacídima, piperacilina-tazobactam, imipenem o meropenem

Tomado de *Tratamiento antimicrobiano de la agudización de la EPOC. Documento de consenso 2007. Arch Bronconeumol 2008; 44: 100 - 108*



En la actualidad se dispone de cuatro familias de antibióticos cuyo espectro de actividad antimicrobiana incluye a los dos principales microorganismos implicados en las agudizaciones de la EPOC (*S. pneumoniae* y *H. Influenzae*): penicilinas, cefalosporinas, fluoroquinolonas y macrólidos.

- Penicilinas: la asociación de amoxicilina-ácido clavulánico, administrada por vía oral en dosis de 875/125 mg/8 h, y la formulación de liberación retardada de 2.000/125 mg/12 h, generan una concentración sérica que permanece por encima del valor de la CIM frente al 90% de las cepas (CIM90) de *S. pneumoniae* y *H. influenzae* aisladas en los últimos años en España durante más del 50% del intervalo entre dosis. Sin embargo, la concentración en la secreción bronquial puede ser insuficiente para una eficacia óptima frente a cepas con valores de CIM90 iguales o superiores a 2 mg/l. Afortunadamente, la prevalencia actual de estas cepas es baja y sólo limita el empleo de amoxicilina-ácido clavulánico por vía oral en las agudizaciones de la EPOC grave, en las que es necesario considerar, junto a otras opciones terapéuticas, el empleo de la vía parenteral.

- Cefalosporinas: las orales activas simultáneamente frente a *S. pneumoniae* y *H. Influenzae* son cefuroxima, cefpodoxima y el cefditorén. De ellas el cefditorén es la más activa *in vitro*, con valores de CIM90 similares a los de las cefalosporinas parenterales de tercera generación. El cefditorén es varias veces más activo que la amoxicilina-ácido clavulánico; aunque en la práctica los parámetros farmacocinéticos/farmacodinámicos de ambos antibióticos son superponibles, si se comparan dosis de 400 mg/12 h de cefditorén con dosis de 2.000/125 mg/12 h de la formulación retardada de amoxicilina-ácido clavulánico.

- Fluorquinolonas: tanto levofloxacino como moxifloxacino son activas frente cerca del 100% de cepas de *S. pneumoniae* y de *H. influenzae*, y alcanzan una concentración en la secreción bronquial varias veces superior al valor de la CMI para estos microorganismos. Esta circunstancia, unida a su efecto bactericida rápido y dependiente de la concentración, los convierte en las opciones terapéuticas orales potencialmente más eficaces en el tratamiento de las agudizaciones de la EPOC grave o muy grave.

- Macrólidos: En España, en torno al 30% de las cepas de *S. pneumoniae* son resistentes a todos los macrólidos y la mayoría de las cepas de *H. influenzae* son resistentes a eritromicina y claritromicina. Por lo tanto los macrólidos deben considerarse como un tratamiento alternativo válido solo para aquellos casos en los que, por alergia o cualquier otro motivo, no pueda emplearse un beta-lactámico o una fluoroquinolona.

Como ya se ha comentado, la elección del tratamiento antibiótico más adecuado en cada caso se realizará ajustándose a la estratificación de riesgo de los pacientes, basada en la gravedad de la EPOC, la presencia de comorbilidad y el riesgo de microorganismos no habituales, incluyendo siempre cobertura frente a *S. pneumoniae* y de *H. influenzae*, y sin olvidar el patrón de resistencias locales en cada comunidad (Tabla 11).

En el grupo I el tratamiento antibiótico, dirigido contra *H. Influenzae* y *S. pneumoniae*, puede hacerse con amoxicilina-ácido clavulánico, administrada a dosis de 875/125 mg/8 h durante 7 días o durante 5 días si se emplea la formulación de liberación retardada de 2.000/125 mg administrada cada 12 h. Como alternativa en los pacientes en los que no se pueda administrar amoxicilina, se recomienda cefditorén a dosis de 400 mg/12h. Aunque la mayoría de estudios realizados con cefditorén en el tratamiento de las agudizaciones de la EPOC han empleado dosis de 200 mg/12 h, la sensibilidad de las cepas de *S. pneumoniae* prevalentes actualmente en España hace aconsejable el empleo de dosis de 400 mg/12 h.

Los pacientes del grupo I con comorbilidad y los del grupo II sin criterios de infección por *P. Aeruginosa* pueden tratarse vía oral con moxifloxacino (400 mg/24 h durante 5-7 días) o con levofloxacino (500 mg/12-24 h durante 7 días). Si se indica el ingreso hospitalario, se considerará la opción de tratamiento parenteral con levofloxacino (500 mg/24 h, o cada 12 horas si se sospecha *P. Aeruginosa*), amoxicilina-ácido clavulánico (1-2 g/6-8 h), cefotaxima (1-2 g/8 h) o ceftriaxona (1 g/12-24 h).

Por último, los pacientes incluidos en el grupo II que cumplen criterios de riesgo de infección por *P. aeruginosa* pueden recibir tratamiento por vía oral con dosis altas de ciprofloxacino (750 mg/12 horas) o levofloxacino (500 mg/12 horas). En estos casos se recomienda solicitar un cultivo de esputo antes de iniciar el tratamiento antibiótico, ya que la tasa actual de resistencia de *P.aeruginosa* a ambas fluoroquinolonas es superior al 30%. En casos graves es necesario iniciar el tratamiento por vía parenteral con un antibiótico betalactámico activo frente a *P. aeruginosa* (cefepima, ceftacídima, piperacilina-tazobactam, imipenem o meropenem), solo o preferiblemente asociado con un aminoglucósido (tobramicina o amikacina), durante los primeros 3 a 5 días. El levofloxacino o ciprofloxacino pueden sustituir al aminoglucósido en caso de que haya contraindicaciones para el empleo de éste y la cepa sea sensible.

2-9.2 Tratamiento ambulatorio

Los pacientes con EPOC leve-moderado con una exacerbación sin criterios clínicos de gravedad (Tabla 6) y sin insuficiencia respiratoria podrán ser tratados de forma ambulatoria, recomendándose a las 72 horas de iniciado el tratamiento una visita de seguimiento para comprobar su eficacia y detectar precozmente los fracasos terapéuticos. En la última década han sido varios los estudios que han investigado la magnitud del fracaso del tratamiento ambulatorio. Se ha publicado una tasa de fracaso que oscila entre el 15 y el 26 %, siendo los principales factores de riesgo detectados el antecedente de más de 3 visitas médicas en un año, más de 3 exacerbaciones en el último año, la gravedad de la EPOC ($FEV_1 < 35 \%$, necesidad de oxigenoterapia domiciliaria), así como la elección de un tratamiento antibiótico inadecuado.

El tratamiento ambulatorio recomendado será:

- Mantener el tratamiento habitual. Comprobar la técnica de inhalación.
- Optimizar el tratamiento por vía inhalatoria con broncodilatadores de acción corta:
 - Agonista β_2 de acción corta (salbutamol hasta 0,6 mg o terbutalina hasta 1,0 mg, cada 4-6 horas) y/o
 - Anticolinérgico (bromuro de ipratropio hasta 0,12 mg cada 4-6 horas)
- Considerar la administración de glucocorticoides sistémicos (30-40 mg/día de prednisona vía oral, durante un máximo de 10 días en dosis descendentes). La corticoterapia sistémica en las exacerbaciones ha demostrado reducir el tiempo en alcanzar la mejoría clínica, acelerar la recuperación de la función pulmonar y la hipoxemia (evidencia A) y parece que reducen el riesgo de recaída precoz y de fracaso terapéutico.
- Antibioticoterapia, si además de disnea hay aumento de la expectoración y/o esputo purulento (Tabla 11).
- Valorar la evolución a las 72 horas. En caso de falta de respuesta terapéutica se remitirá al paciente a urgencias para intensificar su tratamiento, descartar otras causas de deterioro clínico que simulen una exacerbación, y/o valorar ingreso hospitalario.

2-9.3 Tratamiento hospitalario

El tratamiento hospitalario de la exacerbación de la EPOC persigue varios objetivos:

- 1) La estabilización respiratoria y hemodinámica del paciente
- 2) La mejoría o, si es posible, normalización del estado clínico basal del paciente
- 3) El diagnóstico de la causa de la exacerbación
- 4) La evaluación de la gravedad de la agudización, y la identificación de cualquier posible comorbilidad presente.

5) la educación del paciente en el correcto uso de la medicación y los equipos terapéuticos (nebulizadores, inhaladores, oxigenoterapia, etc.), así como la promoción de un estilo de vida saludable antes del alta, y 6) por último, la evaluación de la necesidad de tratamiento adicional en el domicilio, como rehabilitación respiratoria y/u oxigenoterapia domiciliaria.

El tratamiento hospitalario recomendado consistirá en:

- Optimizar el tratamiento broncodilatador por vía inhalatoria: incrementar la dosis de agonista β_2 de acción corta y anticolinérgico (bromuro de ipratropio). Aunque ambos fármacos son equipotentes se recomienda iniciar el tratamiento con β_2 de acción corta por su mayor rapidez de acción. La vía inhalatoria es la más eficaz, pero si por la situación clínica del paciente no se puede garantizar una adecuada técnica inhalatoria, se considerará el empleo de nebulizador. El uso adicional de teofilina intravenosa se considera tratamiento de segunda línea cuando hay una respuesta inadecuada o insuficiente a los broncodilatadores de acción corta.

- Glucocorticoides por vía sistémica, oral o intravenosa (30 - 40 mg/día de prednisona durante un máximo de 10 días en dosis descendente). Dosis más altas ni tratamientos más prolongados han aportado beneficios y sí aumento del riesgo de efectos secundarios (hiperglucemia, atrofia muscular).

- Antibioticoterapia, si además de disnea hay aumento de la expectoración y/o esputo purulento, considerando la posibilidad de infección por *Pseudomonas aeruginosa* (Tabla 11).

- Oxigenoterapia en caso de insuficiencia respiratoria. Si la situación clínica lo permite, se recomienda obtener una gasometría arterial antes de iniciar la oxigenoterapia. A continuación, se administrará oxigenoterapia controlada con la fracción inspiratoria de oxígeno (FiO_2) necesaria para alcanzar una presión arterial de oxígeno superior a 60 mmHg o una saturación arterial de oxígeno (SaO_2) superior al 90 %, sin provocar acidosis por aumento de la presión arterial de anhídrido carbónico ($PaCO_2$). Una vez iniciada la oxigenoterapia, se recomienda realizar una nueva gasometría a los 30-60 minutos para comprobar una adecuada oxigenación sin hipercapnia ni acidosis.

- Ventilación mecánica no invasiva (VMNI): es un tratamiento eficaz añadido al tratamiento convencional para los pacientes con exacerbación de EPOC y fracaso ventilatorio.

Sus principales objetivos son:

- Disminución del valor de $PaCO_2$ y normalizar el pH arterial
- Mejorar los síntomas derivados de la fatiga muscular
- Reducir la estancia hospitalaria

- Disminuir la necesidad de intubación orotraqueal, el número de complicaciones infecciosas y la mortalidad hospitalaria.

Tabla 12 . Tratamiento de las exacerbaciones

EPOC leve o moderada (Tratamiento extrahospitalario)
Mantener el tratamiento habitual.
Optimizar el tratamiento por vía inhalatoria con broncodilatadores de acción corta: Anticolinérgico (bromuro de ipratropio hasta 0,12 mg cada 4-6 horas) y/o agonista beta-2 de acción corta (salbutamol hasta 0,6 mg o terbutalina hasta 1,0 mg, cada 4-6 horas).
Antibioticoterapia, si además de disnea hay aumento de la expectoración y/o esputo purulento (Tabla 11).
Considerar la administración de glucocorticoides (40 mg/día de prednisona durante un máximo de 10 días en dosis descendentes).
Valorar la evolución a las 72 h.
EPOC grave o EPOC leve/moderada sin mejoría en 72 h (Tratamiento hospitalario)
Optimizar el tratamiento broncodilatador por vía inhalatoria: Incrementar dosis anticolinérgico (bromuro de ipratropio hasta 1.0 mg o agonista beta-2 de acción corta hasta 10 mg), considerando el empleo de nebulizador. El uso adicional de teofilina intravenosa no determina una mejoría clínica.
Antibioticoterapia, si además de disnea hay aumento de la expectoración y/o esputo purulento, considerando la posibilidad de infección por <i>Pseudomonas Aeruginosa</i> (Tabla 11).
Glucocorticoides por vía sistémica (40 mg/día de prednisona, máximo de 10 días en dosis descendentes).
Oxigenoterapia, cuando el paciente presente insuficiencia respiratoria.
Diuréticos, si el paciente presenta signos de insuficiencia cardiaca derecha.
Profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa . Valorar el ingreso hospitalario cuando no se obtenga mejoría en las 12 horas inmediatas.
Considerar la ventilación mecánica, cuando la exacerbación curse con: <ul style="list-style-type: none"> o Deterioro gasométrico mantenido. o Disminución del nivel de conciencia o confusión.

Tomado de *Guía de práctica clínica de diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. SEPAR-ALAT, 2009. www.separ.es*

Las indicaciones y contraindicaciones de la VMNI en la exacerbación de EPOC están recogidas en la Tabla 13 y Tabla 14 respectivamente

Tabla 13. Indicaciones de VNI en la exacerbación de EPOC

Pacientes con exacerbación de EPOC en los que a pesar del tratamiento médico convencional, (broncodilatadores, glucocorticoides, antibioticoterapia) incluyendo el aporte de oxígeno suplementario necesario, persiste:

1. Disnea moderada-grave con utilización de musculatura accesoria y movimiento abdominal paradójico.
2. Acidosis moderada o grave ($\text{pH} \leq 7.35$) y/o hipercapnia ($\text{PaCO}_2 > 45$ mmHg).
 - a. Si $\text{pH} < 7.30$, la VMNI debería ser aplicada en unidades de cuidados intensivos o unidades de cuidados intermedios respiratorios.
 - b. Si $\text{pH} < 7.25$, la VMNI se debería instaurar en unidades con accesibilidad a intubación orotraqueal urgente en caso necesario (UCI).
3. Frecuencia respiratoria > 25 respiraciones por minuto.

Tomado de *GOLD '09*

Tabla 14. Contraindicaciones de la VMNI en la exacerbación de EPOC

Parada cardiaca y/o respiratoria
 Inestabilidad hemodinámica (hipotensión, arritmias e infarto de miocardio)
 Alteración del estado de conciencia, somnolencia, paciente no colaborador
 Abundantes secreciones con alto riesgo de aspiración
 Cirugía reciente facial o gastroesofágica
 Traumatismo craneofacial y/o anomalías nasofaríngeas
 Grandes quemados
 Obesidad extrema

Tomado de *GOLD '09*

- Otras medidas:
 - Control del balance hidro-electrolítico
 - Diuréticos, indicados si el paciente presenta signos de insuficiencia cardiaca derecha.
 - Profilaxis de enfermedad tromboembólica con heparina de bajo peso molecular en pacientes inmovilizados, con policitemia o deshidratados con o sin enfermedad tromboembólica previa
 - Soporte nutricional

No existen criterios específicos que determinen cuando es el momento idóneo para indicar el alta hospitalaria. Las normativas y recomendaciones de expertos apoyan los criterios recogidos en la Tabla 15. Antes del alta hospitalaria deben tenerse en cuenta los factores de riesgo a padecer nuevas exacerbaciones (Tabla 16) para programar un plan terapéutico destinado a la prevención de las mismas (Tabla 17), deberemos asegurar el conocimiento de las pautas de tratamiento actual, la técnica inhalatoria, y de cómo reconocer los síntomas de una exacerbación.

Tabla 15. Criterios de alta hospitalaria

No necesitar β_2 de acción corta cada 4 horas
 El paciente es capaz de caminar en su habitación
 El paciente es capaz de comer y dormir sin despertarse por disnea
 Estabilidad clínica durante un período superior a 12 - 24 h
 Estabilidad gasométrica durante un período superior a 12 - 24 h
 Completo entendimiento del manejo del tratamiento domiciliario por parte del paciente
 Seguimiento clínico ambulatorio y cuidados domiciliarios bien establecidos
 Paciente, familia y médico deben estar de acuerdo en que el paciente puede manejarse ambulatoriamente de forma satisfactoria

Tomado de GOLD '09

Tabla 16. Factores de riesgo en una agudización y de recaídas en la EPOC moderada o grave

Edad superior a los 70 años
 Existencia de comorbilidad cardiovascular
 Disnea basal moderada - grave
 Más de tres agudizaciones en el último año
 Historia de fracasos terapéuticos anteriores
 Condiciones sociales del entorno familiar y domiciliario

Tomado de *Recomendaciones para la atención al paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica*. Arch Bronconeumol 2001; 37: 269 - 278

Tabla 17. Estrategias destinadas a reducir la frecuencia de agudizaciones

De eficacia demostrada
Dejar de fumar Optimizar el tratamiento de la EPOC en fase estable Tratamiento con corticoides inhalados en pacientes con FEV ₁ < 50% Administrar vacunaciones antigripal y antineumocócica Tratamiento antibiótico erradicador en las agudizaciones Tratamiento con corticoides orales en las agudizaciones Rehabilitación respiratoria Educación sanitaria, plan de autocuidados de la enfermedad
De eficacia cuestionada
Inmunomoduladores Antioxidantes Mucolíticos

Tomado de *Tratamiento antimicrobiano de la agudización de la EPOC. Documento de consenso 2007. Arch Bronconeumol 2008; 44: 100 - 108*

2-10 EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO

Las exacerbaciones de la EPOC inciden negativamente en su propia historia natural, ya que contribuyen a un rápido descenso de la función pulmonar y a una importante alteración de la calidad de vida, aumentando la morbilidad y el riesgo de muerte por la propia enfermedad.

Un estudio de cuatro años de seguimiento en pacientes EPOC grave observó que los pacientes con exacerbaciones más frecuentes sufrían una pérdida de función pulmonar significativamente acelerada, comparados con aquellos que sufrían un menor número de ellas, de modo que las exacerbaciones explicaban el 25 % de la tasa de caída del FEV₁. Al cabo de cinco semanas, solo el 75 % de los pacientes han recuperado la función pulmonar y el 7 % aún no la han recuperado a los 3 meses de la exacerbación.

Las exacerbaciones también inciden en el estado de salud y en el pronóstico de la enfermedad, ya que debido a la exacerbación el paciente tiene que interrumpir sus actividades diarias, demandar asistencia médica y además, en ocasiones se le indica ingreso hospitalario. Esta situación produce un importante deterioro en su estado de salud. Los resultados del estudio ISOLDE muestran que los enfermos que presentan mayor número de exacerbaciones tienen un peor estado de salud en condiciones basales, y que la frecuencia de las exacerbaciones se correlaciona con una disminución significativa del estado de salud, que es un índice de mal pronóstico, no solo como factor de riesgo de hospitalización, sino también como riesgo independiente de muerte.



Las hospitalizaciones por exacerbación de EPOC se encuentran íntimamente asociadas a un aumento de mortalidad de estos pacientes. El estudio de Connors et al, en el que se incluyeron pacientes ingresados con hipercapnia, mostró una mortalidad hospitalaria del 11 % y del 50 % a los dos años tras el alta hospitalaria, por causas relacionadas con la exacerbación. La mortalidad se relacionó de forma independiente con la edad, el índice de masa corporal, el estado funcional previo y la presencia de cor pulmonale, entre otras causas.

2-11 MANEJO AMBULATORIO DE LAS EXACERBACIONES DE LA EPOC

Se define actualmente la exacerbación de la EPOC como un cambio agudo en la situación clínica basal del paciente más allá de la variabilidad diaria, que cursa con aumento de la disnea, expectoración y su purulencia, o cualquier combinación de estos tres síntomas, y que precisa un cambio en la medicación regular.

Algunos pacientes sufren cerca de la mitad de estas descompensaciones sin llegar a acudir a su médico, en los episodios más leves y que habitualmente no precisan atención sanitaria que exija un cambio en la medicación regular, pero pese a ello empeoran la calidad de vida relacionada con la salud. En cambio, existen otros pacientes que presentan exacerbaciones repetidas en un corto periodo de tiempo, que plantean la duda de si son realmente nuevas exacerbaciones o son resoluciones incompletas del episodio precedente. En ambos casos debemos tener en cuenta que las exacerbaciones contribuyen de forma decisiva a un deterioro del estado de salud, generan unos elevados costes, afectan a la progresión de la enfermedad y aumentan el riesgo de muerte. Por todo ello, deben ser tratadas correctamente desde Atención Primaria, y además intentar prevenir su aparición con las medidas oportunas. Se ha demostrado que es posible modificar ciertos factores de riesgo presentes en la primera hospitalización interviniendo sobre los programas de rehabilitación pulmonar, la vacunación antigripal, revisando la adherencia y los criterios de oxigenoterapia domiciliaria, así como efectuando un tratamiento adecuado del tabaquismo.

El 50-75% de las exacerbaciones de la EPOC son causadas por un agente infeccioso, bacteriano en cerca de la mitad de los casos y vírico en un tercio.

Será importante tener al paciente EPOC previamente clasificado mediante los valores de la espirometría, que indican la probable presencia de diferentes microorganismos, y así se podrá pautar el tratamiento empírico antibiótico más adecuado (Tabla 3). Las bacterias identificadas con mayor frecuencia

son el *H. influenzae*, *S. pneumoniae* y *M. Catarrhalis*, aunque en exacerbaciones graves deberemos tener en cuenta la posible presencia de Enterobacterias y *Pseudomonas aeruginosa*. En un 25% de los pacientes hospitalizados se ha detectado una coinfección por bacterias y virus, que sugiere una cierta susceptibilidad a la infección bacteriana tras un proceso vírico. Se debe pues vigilar a los pacientes con EPOC que padezcan una infección viral por si presentan signos o síntomas compatibles con una exacerbación bacteriana de EPOC, ya que será en ese momento cuando esté indicado el tratamiento con antibióticos, ya que su uso en casos innecesarios posibilitará la aparición de resistencias a los mismos. El análisis de esputo deberá considerarse en aquellos casos que presenten frecuentes exacerbaciones, necesidad de ventilación asistida y/o ante un fracaso antibiótico.

La evaluación de un paciente con una posible exacerbación de la EPOC debe centrarse en valorar la gravedad del episodio (Tabla 6), y excluir otras causas de deterioro en los síntomas. Una historia clínica completa y el examen físico son elementos esenciales, siendo de particular importancia conocer cuál es la situación basal del paciente, sobre todo el grado de disnea previa, los antecedentes de exacerbaciones, así como el grado de limitación al flujo aéreo y el intercambio de gases arteriales, junto con la presencia de comorbilidades. En la exploración física se deberán descartar signos y síntomas que confieran gravedad a la exacerbación como la presencia de inestabilidad hemodinámica y el fracaso de la musculatura respiratoria o encefalopatía hipercápnica. La obnubilación es el signo más orientativo de una exacerbación grave en un paciente con EPOC muy grave. En la atención ambulatoria de la exacerbación, se aconseja el uso de la pulsioximetría. No se recomienda realizar la radiografía de tórax de rutina, que sólo es pertinente en el caso de mala evolución clínica o sospecha de neumonía. La realización de un electrocardiograma permite descartar la presencia de arritmias.

Las comorbilidades habituales en los pacientes EPOC pueden producir un incremento de su disnea que llegan a simular una exacerbación, e incluso complicarla. Será preciso pues hacer un diagnóstico diferencial con otros procesos tales como neumonías, neumotórax, embolismo pulmonar, derrame pleural, carcinoma broncogénico, insuficiencia cardíaca, arritmias y la toma de fármacos como sedantes narcóticos y betabloqueantes no selectivos. En estos casos deberemos tratar estas enfermedades para mejorar la disnea del paciente con EPOC.

El riesgo global de sufrir una exacerbación de la EPOC es mayor para los pacientes de edad avanzada, con más comorbilidades, así como en enfermos que tienen más secreciones bronquiales, han recibido tratamiento antibiótico o han sido hospitalizados durante el año previo. También son más susceptibles los pacientes que cursan con más años de evolución de la EPOC o tienen peor función pulmonar.



No se considera necesaria la realización de la espirometría o la determinación del flujo espiratorio máximo, ya que ofrecen poca información, puesto que los cambios observados en estas variables durante la exacerbación suelen ser pequeños, sus valores absolutos pueden ser incorrectos y técnicamente son difíciles de obtener en estas circunstancias. Una vez superada la reagudización es importante la realización de una espirometría a los pacientes, ya que estas descompensaciones deterioran su función pulmonar, valorado el estado de su nueva función pulmonar para que reciban el tratamiento más adecuado si sufren una nueva reagudización.

Las exacerbaciones pueden tratarse de forma ambulatoria, o bien precisarán de atención hospitalaria si cumplen ciertos criterios. La gravedad basal de la enfermedad es una variable recogida de forma sistemática en todas las guías más recientes, recomendándose la valoración hospitalaria en los pacientes con FEV₁ inferior al 50% del teórico que presenten exacerbación moderada/grave de cualquier naturaleza. Sin embargo, y a pesar de que el paciente con enfermedad avanzada tiene más probabilidades de presentar una agudización grave, en ocasiones también puede cursar con una exacerbación leve que probablemente no precise asistencia hospitalaria. Por el contrario, pacientes leves pueden presentar a veces descompensaciones graves. Por este motivo, se aconseja registrar otros síntomas o signos sugestivos de gravedad, como, por ejemplo, la presencia de disnea intensa, sobre todo cuando es brusca, así como la aparición de signos no presentes previamente (cianosis, edemas, etc.), la existencia de comorbilidades graves para las que la exacerbación comporte un riesgo, así como la falta de respuesta al tratamiento previo. No solamente tendremos en cuenta datos clínicos sino que también deberemos valorar el apoyo familiar que tenga el enfermo para asegurar un correcto tratamiento en su domicilio.

Los pacientes que presentan frecuentes exacerbaciones tienen un potencial alto de sufrir un fracaso terapéutico, que incluye la necesidad de hospitalización y mayor riesgo de mortalidad, por lo que en ellos también se recomienda la valoración hospitalaria. La necesidad de descartar determinadas complicaciones es asimismo un criterio de derivación en aquellos centros que no dispongan de los medios necesarios.

El paciente con EPOC leve o moderada será tratado ambulatoriamente como primera opción (*Evidencia D*), aunque en todos los episodios de exacerbación deberá realizarse un seguimiento en las primeras 72 horas para comprobar su eficacia y detectar precozmente los fracasos terapéuticos. La tabla 9 muestra las situaciones en las que se recomienda atención hospitalaria.

Durante la exacerbación no se interrumpirá el tratamiento que el paciente utilice habitualmente, pero deberá optimizarse la terapia

inhalatoria (Tabla 12) para conseguir el máximo efecto broncodilatador.

Se aconseja la administración de glucocorticoides orales en las exacerbaciones de la EPOC grave y en los casos de EPOC leve o moderada con una evolución inicial no favorable (Evidencia C). En ensayos aleatorizados, comparado con el placebo, el uso de corticosteroides sistémicos en pacientes con exacerbaciones de la EPOC que fueron hospitalizados o atendidos en una sala de urgencias redujo el riesgo relativo de fracaso terapéutico (definido por la intensificación del tratamiento, la rehospitalización o, un retorno al servicio de urgencias) en un 30%. Los pacientes con síntomas graves atendidos de forma ambulatoria también tienen probabilidades de beneficiarse con los corticosteroides sistémicos, aunque faltan estudios de pacientes ambulatorios con síntomas graves tratados con corticosteroides sistémicos. En la mayoría de casos, 40 mg de prednisona, una vez al día, durante 10-14 días, debería ser suficiente. Los cursos de tratamiento que se extendieron por más de 14 días no otorgaron ningún beneficio adicional y aumentaron el riesgo de efectos adversos. Si la exacerbación se asocia con mayor disnea, se debe incrementar el uso de broncodilatadores de acción corta.

La indicación de tratamiento antibiótico en la exacerbación de EPOC se limita a las siguientes circunstancias: pacientes que cumplan los 3 criterios de Anthonisen (aumento de la disnea y aumento del volumen y la purulencia del esputo), así como enfermos con 2 de los criterios de Anthonisen siempre que el aumento de la purulencia del esputo sea uno de ellos, y también los pacientes con exacerbación grave que requieran ventilación mecánica (invasiva o no invasiva). Las guías de tratamiento para la exacerbación de EPOC recomiendan un uso racional de los antibióticos para conseguir el máximo beneficio del paciente candidato a dicho tratamiento, minimizar el riesgo de fracaso terapéutico y de hospitalización, a la vez que intentan contener la extensión de las resistencias bacterianas. La elección del antibiótico más adecuado tendrá en cuenta las comorbilidades, la función pulmonar y la posibilidad de la presencia de *Pseudomonas aeruginosa* (Tabla 11).

En la exacerbación se ha detectado una actividad inflamatoria local y sistémica tras la activación de receptores específicos, que se mantiene y modula por diferentes células y mediadores moleculares, ya que la EPOC no sólo es una enfermedad pulmonar sino que cada día se tiene más en cuenta el efecto nocivo a nivel sistémico de cada una de las exacerbaciones que padecen los pacientes con dicha enfermedad. En esta línea existen novedades terapéuticas como es la reciente comercialización de roflumilast, un inhibidor de la fosfodiesterasa 4, que actúa a nivel de la inflamación existente en los pacientes con EPOC grave que presentan varias exacerbaciones.

La **hospitalización a domicilio** es una opción de tratamiento de la exacerbación de la EPOC, que ha mostrado una mejor aceptación por parte



de los pacientes y su eficacia equivalente a la hospitalización convencional en una cuarta parte de los pacientes, ya que cuando la exacerbación cursa con datos de gravedad, como disminución del nivel de conciencia o confusión, anomalías en la radiografía de tórax, hipercapnia con acidosis, o aparece en un paciente con comorbilidad grave o falta de soporte social, no se recomienda la hospitalización a domicilio y es necesario el control en el hospital.

La hospitalización a domicilio exige una valoración inicial en el hospital, con realización de las pruebas complementarias necesarias, y visitas regulares al domicilio del enfermo por parte de personal especializado durante todo el período de hospitalización.

Para intentar prevenir las exacerbaciones deberemos intervenir sobre los programas de rehabilitación pulmonar, la vacunación antigripal, revisando la adherencia y los criterios de oxigenoterapia domiciliaria y el tratamiento del tabaquismo.

La **rehabilitación respiratoria** es fundamental en el tratamiento integral del paciente con EPOC, ya que su empleo sirve para mejorar el rendimiento físico y la autonomía del paciente. La rehabilitación respiratoria se realiza en forma de programas interdisciplinarios durante un período de tiempo definido tras el cuál, su beneficio sólo perdura 6-12 meses, por lo que se debería aconsejar al paciente realizarlos de manera indefinida en su domicilio al finalizar el programa inicial supervisado. El programa de rehabilitación respiratoria debe incluir entrenamiento muscular, tanto de extremidades inferiores como superiores. Una revisión sistemática reciente concluye que la rehabilitación respiratoria es efectiva y segura en términos de reducción de ingresos hospitalarios, disminución de la mortalidad y mejoría de la calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con EPOC tras una exacerbación. La rehabilitación respiratoria debe ofrecerse a todos los pacientes con EPOC, priorizando, según los recursos disponibles, a los que tras adecuar el tratamiento farmacológico presenten síntomas que limiten sus actividades cotidianas. Actualmente, son muy pocos los recursos destinados al respecto, lo que conlleva que muchos pacientes que no están recibiendo este tratamiento se podrían beneficiar de la rehabilitación respiratoria.

En cuanto a la **vacuna antigripal**, los resultados de una revisión sistemática muestran que a pesar del limitado número de ensayos clínicos aleatorizados que se han realizado, la vacuna inactiva de la gripe reduce las exacerbaciones de pacientes con EPOC. En estos estudios el efecto es comparable al de los estudios observacionales de gran tamaño, y se explica por la reducción de las exacerbaciones que ocurre a partir de la tercera semana después de la vacunación. A pesar de que la vacuna antigripal puede disminuir el número de hospitalizaciones y la mortalidad por EPOC, la evidencia disponible no es concluyente, ya que los estudios disponibles son demasiado pequeños para

detectar efecto sobre la mortalidad. Los análisis más recientes efectuados a partir de bases de datos muestran una reducción de la mortalidad, aunque en algunos de ellos no es significativa. Las vacunas de la gripe se han utilizado durante varias décadas y han mostrado una excelente seguridad, basada en que sus efectos adversos son transitorios y locales.

La **oxigenoterapia continua a domicilio** es un tratamiento que ha demostrado un incremento de la supervivencia en pacientes con EPOC e insuficiencia respiratoria. También parece reducir el número de exacerbaciones y hospitalizaciones, así como mejorar la capacidad de esfuerzo y la calidad de vida relacionada con la salud. Este tratamiento está indicado en todos los pacientes EPOC en fase estable que presentan $\text{PaO}_2 < 55$ mmHg o con PaO_2 entre 55 y 60 mmHg, si cursan con poliglobulia, cardiopatía o cor pulmonale asociados. Los beneficios de la oxigenoterapia requieren un tiempo mínimo de tratamiento para poder alcanzarlos, debiéndose administrar al menos durante 16-18 horas al día, incluyendo las horas del sueño. El objetivo de la oxigenoterapia es mantener una $\text{PaO}_2 > 60$ mmHg o una saturación de oxígeno $\text{SpO}_2 > 90\%$ en situación de reposo y a nivel del mar. Para ajustar debidamente el flujo de oxígeno, que se administra a través de gafas nasales, se debe ir incrementando dicho flujo a partir de 0,5 litros, controlando mediante pulsioximetría hasta obtener una $\text{SpO}_2 \geq 90\%$. Para comprobar la adecuada corrección de la hipoxemia y la inexistencia de hipercapnia es necesaria la realización de una gasometría, técnica que a día de hoy no está disponible en Atención Primaria, siendo necesario remitir al paciente al hospital o centro de especialidades donde se pueda efectuar.

La **eliminación del consumo de tabaco** es la medida más eficaz en la prevención de la EPOC, y además tiene un impacto determinante en la reducción de la mortalidad. Una revisión sistemática apoya el hecho de que la eliminación del tabaco retrasa la pérdida de función pulmonar y mejora la supervivencia, incluso en la EPOC grave. El abandono del tabaco, a cualquier edad, también mejora la respuesta al tratamiento con corticoides inhalados, reduce el riesgo de desarrollar cáncer y enfermedades cardiovasculares, y mejora la salud de los pacientes con EPOC.

Tanto las intervenciones individuales como grupales son medidas efectivas para dejar de fumar. Desde Atención Primaria se debe abordar el problema del tabaquismo y ofrecer a los pacientes la ayuda necesaria para facilitarles su abandono. La combinación de consejo antitabaco y tratamiento farmacológico es más efectiva que la aplicación de cualquiera de ellos de forma independiente.

En relación al tratamiento farmacológico contra el tabaquismo, sabemos que todas las formas de tratamiento sustitutivo con nicotina, incluyendo chicles, inhaladores, parches transdérmicos y comprimidos, han demostrado

un incremento de alcanzar las tasas de abstinencia a largo plazo y son más efectivas que el placebo. El bupropión es eficaz y se ha demostrado que, comparado con el placebo, aumenta la tasa de abstinencia a largo plazo. La vareniclina, un agonista parcial del receptor de la nicotina, ha demostrado ser muy eficaz. Reduce la necesidad y el ansia del fumador, inactiva así como también calma los síntomas del síndrome de abstinencia.

2-12 BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA (por orden alfabético)

- 1 Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; 106: 196 - 204.
- 2 Adams SG, Melo J, Luther M, Anzueto A, Antibiotics are associated with lower relapse rates in outpatients with acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000; 117: 1345 - 52.
- 3 Álvarez-Sala J.L., Cimas E, Masa JF et al. Recomendaciones para la atención al paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol* 2001; 37: 269 - 78.
- 4 Carrera M, Sala E, Garcia-Cosío B y Agustí A.G.N. Tratamiento hospitalario de los episodios de agudización de la EPOC. Una revisión basada en la evidencia. *Arch Bronconeumol* 2005; 41 (4): 220 - 9.
- 5 Celli BR, 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 - 46.
- 6 Conferencia de consenso sobre la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol* 2003; 39 (Supl 3): 7 - 47.
- 7 Connors AF, Dawson NV, Thomas C, et al. Outcomes following acute exacerbations of severe chronic obstructive lung disease: the SUPPORT investigators. *Am J Respir Crit Med Care* 1996; 154: 959 - 67.
- 8 Donaldson GC, Seemungal TAR, Bhomik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57: 847 - 52.
- 9 Domingo-Salvany A, Lamarca R, Ferrer M, et al. Health-related quality of life and mortality in male patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 680 - 5.
- 10 Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD. Disponible en: <http://www.goldcopd.org>. Updated December 2009.
- 11 Guía de práctica clínica de diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. SEPAR-ALAT, 2009. www.separ.es

- 12 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. *Eur Respir J* 2001; 17: 928 - 33.
- 13 Miravittles M, Monsó E, Mensa J, et al. Tratamiento antimicrobiano de la agudización de la EPOC. Documento de consenso 2007. *Arch Bronconeumol* 2008; 44: 100 - 8.
- 14 Pauwels RA, Buist AS, Calverley PMA, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 163:1256 - 76.
- 15 Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 532 - 55.
- 16 Rodriguez-Roisin R. Towards a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest* 2000; 117 (Supl 2): S398 - S401.
- 17 Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Sánchez Sánchez L, et al. Severe exacerbations and BODE index: Two independent risk factors for death in male COPD patients. *Respir Med* 2009; 103 (5): 692 - 99.
- 18 Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA. Factores pronósticos de la EPOC. *Arch Bronconeumol* 2007; 43 (12): 680 - 91.
- 19 Soler-Cataluña JJ. El papel de las exacerbaciones en la historia natural de la EPOC. *Arch Bronconeumol* 2007; 43 (2): 55 - 8.
- 20 Soler JJ, Martínez-García MA, Román P, et al. Eficacia de un programa específico para pacientes con EPOC que presentan frecuentes agudizaciones. *Arch Bronconeumol*. 2006; 42: 501-8.
- 21 Sheti S, Murphy TF. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 2355 - 65.

3

Neumonía adquirida en la comunidad



3

Neumonía adquirida en la comunidad

1	Epidemiología	74
2	Etiología	75
3	Manifestaciones clínicas	80
4	Pruebas diagnósticas	80
5	Valoración de la gravedad	89
6	Tratamiento de la neumonía comunitaria	94
7	Atención del paciente con NAC desde Atención Primaria	103
8	Bibliografía recomendada	108

Autores

Francisco Sanz Herrero

Servicio de Neumología. Consorci Hospital General Universitari de València

Enrique Mascarós Balaguer

Atención Primaria. Centro de Salud Fuente de San Luís. Valencia

José Blanquer Olivas

Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Clínic Universitari de València

3-1 EPIDEMIOLOGÍA

La neumonía adquirida en la comunidad (NAC) es una enfermedad frecuente, con incidencia geográficamente variable, que en diversos estudios europeos y norteamericanos se estima de 5 a 11 casos por 1.000 habitantes/año. En España, el estudio epidemiológico de Almirall et al estimaba una incidencia de 1,6-1,8 casos por 1.000 habitantes/año, mientras que en un amplio estudio epidemiológico alemán se sitúa en 2,75-2,96 por 1000 habitantes/año, aunque puede ser mucho mayor en la población de más de 60 años: 7,65 por 1000 habitantes/año. El porcentaje de pacientes que son hospitalizados a causa de la NAC es muy variable, oscilando entre el 22% y el 50% según las series. Esta amplia variación se atribuye a los criterios heterogéneos de ingreso, la escasa disponibilidad de camas hospitalarias, la accesibilidad variable a los recursos sanitarios y la posibilidad de cumplimentar correctamente un tratamiento antibiótico en el domicilio en pacientes en situación de abandono social. Las neumonías graves que requieren ingreso en una unidad de cuidados intensivos (UCI) alcanzan el 8-10% del conjunto de las NAC que ingresan. La NAC es responsable de un considerable coste sanitario, que alcanza en Europa los 10,1 billones de euros anuales. Su coste estimado en pacientes que requieren ingreso asciende a 1.553 € por episodio mientras que en pacientes tratados ambulatoriamente es de 196 € .

Mortalidad

La neumonía constituye la sexta causa de muerte y la primera de las enfermedades infecciosas en los países desarrollados, mientras que en los países en vías de desarrollo, las enfermedades infecciosas, lideradas por la neumonía, son la primera causa de muerte. En los países desarrollados tiene una mortalidad mayor que el SIDA, la tuberculosis, la endocarditis y la meningitis juntas. La mortalidad por neumonía varía según la gravedad inicial del paciente y el lugar donde se efectúa el tratamiento, estimándose una tasa media de mortalidad del 13,72%-14,44%. De esta manera, los pacientes más leves, que son tratados de forma ambulatoria, registran una mortalidad baja, del 1 al 5%, mientras que en los pacientes ingresados ésta varía en torno al 5,7-12% y llega a alcanzar 37-50% en los pacientes que precisan ingreso en UCI . Además, el hecho de haber sufrido una neumonía aumenta la mortalidad a medio y largo plazo.

3-2 ETIOLOGÍA

La caracterización de los patógenos que causan la neumonía comunitaria es difícil: no es posible encontrar dos estudios epidemiológicos iguales en la literatura, por lo que los estudios epidemiológicos individuales necesitan ser interpretados con cautela, y aceptados sólo en concordancia con otros resultados similares. A pesar de realizar intensos esfuerzos en la identificación de los agentes causales de la neumonía, no es posible determinar la etiología en el 30-60% de los casos. El diagnóstico etiológico en la NAC varía entre el 40-60% , dependiendo de las técnicas empleadas y el lugar de atención (pacientes ambulatorios, hospitalizados o ingresados en UCI).

Las bacterias que pueden causar neumonía se pueden clasificar en típicas (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catharralis*) o atípicas (*Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae*), pero además, pueden ser debidas a virus, principalmente Influenza, y a hongos. En un reciente metaanálisis sobre 41 estudios epidemiológicos prospectivos se observó que *Streptococcus pneumoniae* fue el principal patógeno causante de la neumonía comunitaria, independientemente de la variabilidad geográfica, alcanzando un 20-60% de la etiología identificada. En estudios epidemiológicos llevados a cabo en nuestro país se identificó *Streptococcus pneumoniae* en un 14,5-29%, siendo el principal patógeno aislado, independientemente de los grupos de edad o comorbilidades asociadas, responsable de 5-11% de las neumonías tratadas ambulatoriamente, del 5% al 43% de los pacientes que precisan hospitalización, y del 11% al 38% de los pacientes que ingresan en UCI, seguido por *Mycoplasma pneumoniae* o *Legionella pneumophila* según diferentes estudios.

Tabla 1. Etiología según niveles de riesgo.

Tipo de paciente	Microorganismos (%)
Ambulatorio	Atípicos* <i>Streptococcus pneumoniae</i> Virus respiratorios <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Legionella spp</i> No identificados
Hospitalizado	<i>S. pneumoniae</i> Atípicos Virus respiratorios <i>Legionella spp.</i> <i>H. Influenzae</i> Enterobacterias <i>Staphylococcus aureus</i> No identificados
Ingreso en UCI	<i>S. pneumoniae</i> <i>Legionella spp.</i> <i>Staphylococcus aureus</i> Enterobacterias <i>H. influenzae</i> Virus respiratorios Atípicos No identificados

*Atípicos: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae*, *C. psitacci*, *C. burnetti*

Neumonía por *Streptococcus pneumoniae*

Existen diferentes factores de riesgo para la infección por neumococo, como son las alteraciones del sistema nervioso central (demencia, alteraciones vasculares), la insuficiencia cardiaca congestiva, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y el hábito tabáquico.

Bacteriemia por neumococo

Se estima que la incidencia de enfermedad neumocócica invasiva es de 5,8/100.000 habitantes al año, aunque va en descenso, probablemente debido a la inmunización. La bacteriemia acontece en el 10-20% de los



pacientes afectados de neumonía neumocócica, alcanzando una mortalidad del 10-25%. Los factores de riesgo identificados de la bacteriemia neumocócica son la edad avanzada, presencia de comorbilidades (cirrosis hepática, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, enfermedad pulmonar obstructiva crónica), y las situaciones que conllevan inmunodepresión como neoplasias, anesplenía y déficit de inmunoglobulinas o factores del complemento e infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), así como los antecedentes de alcoholismo e hipoalbuminemia. Un amplio estudio norteamericano, al analizar más de 12.000 neumonías estableció un modelo predictivo de bacteriemia basado en la presencia de uno (bajo riesgo) o más (alto riesgo) de los siguientes factores clínicos: antecedentes de hepatopatía, presión arterial sistólica menor de 90 mmHg, temperatura mayor de 40°C o menor de 35°C, frecuencia cardíaca mayor de 125 latidos por minuto, urea sérica mayor de 30 mg/dl, sodio menor de 130 mmol/L y leucocitosis (mayor de 20.000/mm³) o leucopenia (menor de 5.000/mm³), mientras que los antecedentes de antibioterapia previa al diagnóstico actuaban como factor de protección. La presencia de bacteriemia se ha relacionado con la necesidad de un tiempo más largo para alcanzar la estabilidad clínica durante el ingreso por neumonía, y una mayor estancia hospitalaria con respecto a las neumonías neumocócicas no bacteriémicas.

Neumonía por *Legionella pneumophila*

Legionella pneumophila es un microorganismo detectado con frecuencia como agente etiológico de la neumonía sobre todo en el área mediterránea, que cursa mediante casos aislados de infección o bien con brotes epidémicos. Su reservorio son los medios acuáticos, principalmente duchas, torres de refrigeración, humidificadores, etc. La inhalación de aerosoles contaminados es el mecanismo patogénico en la neumonía por *Legionella spp.*, sin existir hasta el presente evidencia alguna de contagio persona a persona. Los factores de riesgo para la infección por *Legionella spp.* son el hábito tabáquico, la presencia de EPOC, inmunodepresión, alcoholismo, la insuficiencia renal y el requerimiento de hemodiálisis. Los viajes, estancias en hoteles o residencias, así como haber estado expuesto a zonas con movimientos telúricos son también factores de riesgo conocidos para contraer la enfermedad. La *Legionella spp.* puede ser causa de neumonías graves en pacientes inmunocompetentes, con una mortalidad del 5 al 25%, que aumenta considerablemente en pacientes inmunodeprimidos.

Neumonía por *Mycoplasma pneumoniae*

Mycoplasma pneumoniae es un microorganismo intracelular, identificado con frecuencia como causa de NAC, sobre todo en pacientes jóvenes o en enfermos ambulatorios, donde representa entre el 17 y el 37% de las etiologías diagnósticas, mientras que su porcentaje es muy variable en pacientes ingresados (2% al 33%), aunque las cifras de NAC provocadas por este microorganismo son diferentes según los diversos estudios etiológicos, y además variable por su comportamiento epidémico a lo largo de los años. El factor de riesgo más importante es la historia de contacto previo con una persona con síntomas similares, junto con el fracaso del tratamiento con betalactámicos.

Neumonía por *Haemophilus influenzae*

Haemophilus influenzae se sitúa entre los tres primeros patógenos causantes de la neumonía comunitaria, aunque se detecta con mayor frecuencia en las neumonías que precisan ingreso hospitalario o en aquellos pacientes que presentan comorbilidades (3 al 19%). Los factores de riesgo conocidos para la neumonía por *Haemophilus influenzae* son los antecedentes de EPOC, el uso previo de corticoides o antibióticos, sobre todo betalactámicos, en los tres meses previos al diagnóstico de la NAC, y la presencia previa de pluripatología.

Neumonía por virus

La reciente descripción del virus Influenza AH1N1 y la pandemia acontecida en 2009, así como el aumento en la descripción de neumonías graves debidas a este virus, hacen que el clínico deba considerar la etiología vírica de la neumonía en determinadas ocasiones. Se estima que la incidencia de los virus como agentes causales de la NAC oscila entre el 10-30% de las neumonías en las que se establece un diagnóstico etiológico. Los grupos de riesgo de una mala evolución por neumonías debidas a Influenza AH1N1 son la patología pulmonar crónica, la presencia de factores de inmunodepresión, las comorbilidades cardiológicas, el embarazo, la diabetes mellitus y la obesidad. La infección por virus Influenza, además de producir neumonía "per se", predispone a infecciones postgripales por *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y *Haemophilus influenzae*.

Neumonías mixtas

Las neumonías mixtas o polimicrobianas pueden detectarse en 10-13% de los casos. En un estudio español reciente se identificaron un 13% de neumonías mixtas, ocasionadas sobre todo por neumococo asociado a otros patógenos piógenos (*Haemophilus influenzae* principalmente) seguido de la coinfección con *Chlamydomphila pneumoniae* y virus Influenza.

La presencia de ciertas comorbilidades puede apuntar a un determinado agente etiológico como causante de la NAC en ciertos grupos que se describen a continuación:

Etiología en ancianos

En rasgos generales la etiología de la neumonía en ancianos es similar a la del resto de grupos de edades, aunque la variabilidad de resultados de los estudios depende del punto de corte en referencia a la edad en la que se considera anciano al paciente. En este grupo de población se detecta un mayor predominio de neumonías neumocócicas, así como de causadas por *Haemophilus influenzae*, y una menor detección de *Mycoplasma* y *Legionella spp.*, sin existir tampoco una mayor detección de bacilos gram negativos como agentes causales. La neumonía por aspiración se detecta con frecuencia en la población anciana, sobre todo en aquellos pacientes que presentan múltiples comorbilidades junto con alteraciones neurológicas o de la deglución. La etiología en estos casos suele ser polimicrobiana, con aislamientos de bacterias anaeróbicas y bacilos entéricos gram negativos.

Etiología en pacientes EPOC

Haemophilus influenzae y *Moraxella catharralis* son agentes etiológicos que pueden hallarse con frecuencia en pacientes EPOC. En un reciente estudio (BTS) se identificó a *Streptococcus pneumoniae*, Enterobacterias, *Pseudomonas aeruginosa* e infecciones mixtas como microorganismos frecuentes en la población EPOC, donde puede observarse además una mayor frecuencia de neumonías neumocócicas bacteriémicas.

Etiología en pacientes alcohólicos

En este grupo de pacientes la etiología neumocócica es frecuente, acompañada con frecuencia por bacteriemia, y también se identifican

frecuentemente bacilos entéricos gram negativos, *Legionella spp.*, anaerobios y de etiología mixta. Los pacientes alcohólicos presentan habitualmente neumonías por aspiración.

Etiología en pacientes habitantes de residencia o institucionalizados

Actualmente los antecedentes de habitar en residencia de ancianos o instituciones, el ingreso hospitalario en los tres meses previos a la neumonía, recibir tratamiento antibiótico intravenoso o quimioterapia en los tres meses anteriores, la cura de heridas en el domicilio y la hemodiálisis conforman un tipo especial de neumonías distintas a las comunitarias, denominadas neumonías asociadas a los cuidados de la salud (*healthcare associated pneumonia*, HCAP). En este grupo de pacientes se han identificado con frecuencia *Haemophilus influenzae*, bacilos entéricos gram negativos y *Staphylococcus aureus*.

3-3 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas de la NAC incluyen aquellos propios de una infección respiratoria: fiebre, tos, expectoración, dolor torácico y disnea, aunque pueden encontrarse otros síntomas como vómitos, diarrea, cefalea o confusión. Actualmente el término de neumonía con presentación "típica" o "atípica" está en desuso por su baja sensibilidad para predecir el diagnóstico etiológico. Por otra parte, es importante tener en cuenta que los pacientes ancianos en muchas ocasiones no presentan claramente los síntomas anteriormente descritos y la expresión clínica de la NAC puede estar más larvada en ellos.

3-4 PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Radiografía de tórax

Dado que la sintomatología de la NAC no es específica para su diagnóstico, son necesarias la realización de pruebas diagnósticas que ayuden a confirmar la sospecha clínica. La presencia de un infiltrado de nueva aparición en la radiografía de tórax es fundamental para establecer el diagnóstico de neumonía. La radiografía de tórax permite además establecer las características de la neumonía (multilobar, infiltrados cavitados, etc.) así como valorar la presencia de derrame pleural; además, permite a su vez plantear diagnósticos diferenciales. En los pacientes ingresados que evolucionan de manera favorable, no es necesaria la repetición de radiografías previas al alta. Es aconsejable



realizar un control radiológico a las 6 semanas en los casos en los que persista sintomatología o exista alta sospecha de una posible neoplasia (fumadores mayores de 50 años). La resolución radiológica puede ser más lenta en los pacientes ancianos, cuando existe afectación multilobar o en aquellos casos de etiología bacteriana frente a microorganismos atípicos.

Valoración de la oxigenación

El principal efecto fisiopatológico de la neumonía es la producción de hipoxemia mediante un mecanismo de cortocircuito pulmonar. La valoración inicial del estado de oxigenación mediante el uso de la pulsioximetría es uno de los parámetros fundamentales iniciales en la atención de los pacientes con NAC. En un trabajo reciente se describió como la hipoxemia era un marcador de gravedad y de peor evolución en los pacientes inicialmente clasificados como neumonías leves (PSI I-III); este grupo de pacientes presentó mayor necesidad de ingreso en UCI, ventilación mecánica y desarrollo de shock séptico que los pacientes sin hipoxemia. Además se ha descrito que la rápida valoración de la oxigenación en pacientes con neumonías graves en urgencias se asocia con una mayor rapidez del inicio de la antibioterapia y una mayor supervivencia.

Pruebas de laboratorio

En la valoración hospitalaria de la neumonía ciertas determinaciones analíticas pueden ayudar a precisar la gravedad de la neumonía: los niveles de urea, función hepática y hemograma ayudan y complementan a las escalas pronósticas además de identificar la descompensación de algunas patologías de base. La valoración del nitrógeno ureico plasmático (BUN) mayor de 7 mmol/L es un factor pronóstico desfavorable y forma parte de las escalas CURB-65 y PSI (Pneumonia Severity Index o Escala de Fine). Otros parámetros analíticos que influyen en la valoración de la gravedad son: el pH <7,35, glucemia mayor de 250 mg/dl, sodio menor de 130 mEq/L y el hematocrito menor de 30%. El recuento bajo de leucocitos (<4.000/mm³) y plaquetas (<100.000/mm³) son dos criterios menores de gravedad para considerar una neumonía grave. La hipoalbuminemia (albúmina <3.5 g/dl) forma parte de una escala diseñada para predecir la necesidad de soporte ventilatorio o vasopresor en las neumonías graves.

Diagnóstico microbiológico

La gravedad de la neumonía, así como la ubicación de la misma para su tratamiento (domicilio, hospitalización, cuidados intensivos), son los factores que determinarán la intensidad de los estudios microbiológicos, que en su conjunto deben realizarse sobre todo en la detección de la etiología en pacientes con neumonías moderadas o graves. Los estudios microbiológicos destinados a averiguar la etiología de la NAC son útiles ya que permiten la identificación del microorganismo causal así como de su patrón de sensibilidad antibiótica. Por otra parte, el conocimiento del patógeno permite ajustar el espectro antibiótico y evitar el uso de antibioterapia de amplio espectro, con las consecuencias directas de evitar la generación de resistencias y la producción de efectos adversos. Además, el estudio etiológico permite la monitorización epidemiológica de los microorganismos causantes de la NAC a lo largo del tiempo y permite la rápida identificación de brotes epidémicos (por ejemplo en la neumonía por *Legionella spp.*).

Gram y cultivo de esputo

El valor del gram y del cultivo de esputo para orientar la etiología de la neumonía es controvertido. Por una parte las muestras de esputo son fácilmente asequibles en los pacientes con neumonía y su uso puede facilitar y guiar el tratamiento antibiótico dirigido. Por el contrario, hay pacientes que son incapaces de expectorar o bien han recibido antibioterapia previamente a su diagnóstico, circunstancia que reduce la rentabilidad de la técnica. Las muestras de esputo pueden perder valor si existe retraso en su traslado y procesado, y, sobre todo, su interpretación debe ser muy cautelosa por la posibilidad de contaminación orofaríngea: para que un esputo sea aceptable para su posible interpretación su procesamiento debe ser rápido y contener menos de 25 células epiteliales y más de 10 leucocitos por campo de 100 aumentos, lo que indica un probable origen de la muestra en la vías aéreas inferiores; además, debe tenerse en cuenta que es más rentable si se solicita únicamente en pacientes que no han recibido tratamiento antibiótico previamente. En diversos estudios la calidad de la muestra es aceptable en aproximadamente un 36-54% de las NAC, siendo útil en guiar el tratamiento antibiótico en 14-23% de los casos. En un estudio español sobre 1.669 NAC se obtuvo una rentabilidad diagnóstica del esputo en 14% de los casos. Por otra parte, la identificación de diplococos gram positivos en visión directa de esputo tiene una muy alta especificidad para *Streptococcus pneumoniae* (93,8-97,6%), con una sensibilidad variable (60-68%), permitiendo guiar la

antibioterapia inicial, ya que los resultados del cultivo de esputo complementario ulterior también proporcionarán información valiosa sobre el perfil de sensibilidad antibiótica. La identificación de cocobacilos gram negativos en muestras de esputo de calidad, tiene también muy alta especificidad (100% según algunas series), para *Haemophilus influenzae*. Sin embargo, la interpretación del aislamiento de neumococo en esputo debe ser cautelosa, ya que hay que tener en cuenta que se puede encontrar como colonizador en la orofaringe, sobre todo en niños menores de dos años y en pacientes con enfermedades respiratorias crónicas. *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catharralis* pueden encontrarse también colonizando la vía aérea de pacientes con enfermedades crónicas. Por estas limitaciones la identificación de estos microorganismos en las muestras de esputo se considera solamente diagnóstico etiológico de probabilidad. Por el contrario, la identificación de *Legionella spp.* o *Mycobacterium tuberculosis* se pueden considerar como diagnóstico etiológico de certeza, ya que nunca son colonizadores y su presencia confirma su papel etiológico.

Hemocultivos

El hallazgo de un microorganismo en los hemocultivos constituye un diagnóstico de certeza, sobre todo en la neumonía neumocócica. La realización de una adecuada técnica para la toma de muestras es indispensable para una correcta valoración de la prueba: los hemocultivos deben realizarse mediante dos venopunciones en condiciones estrictas de esterilidad y con posterior inoculación en medios de cultivo aerobio y anaerobio. El porcentaje de hemocultivos positivos válidos para el diagnóstico en pacientes hospitalizados es variable, con cifras de entre el 7% y el 16%, en donde *Streptococcus pneumoniae* representa aproximadamente dos tercios de los microorganismos aislados. A pesar de este bajo porcentaje de positividad, se recomienda la realización de hemocultivos en pacientes hospitalizados, debido a que el hallazgo de un microorganismo en esta muestra representa un diagnóstico de certeza, al ser la sangre un lugar estéril. El aislamiento del patógeno causal en el hemocultivo permite su tipificación y estudio de su perfil de sensibilidad antibiótica, datos de gran importancia epidemiológica, ya que la identificación de bacterias como *Streptococcus pneumoniae* permite conocer los serotipos circulantes, que puede ser de gran utilidad para el desarrollo o diseño de vacunas. Por otra parte, la información sobre el perfil de sensibilidad antibiótica determinará el tratamiento antibiótico recomendado. Por el contrario, la utilidad de la técnica puede estar limitada por el bajo porcentaje de cultivos positivos, así como la presencia de microorganismos contaminantes (por

ejemplo estafilococos coagulasa-negativos), si la técnica no se realiza adecuadamente. Se han descrito algunos factores relacionados con la mayor rentabilidad de los hemocultivos, como son los antecedentes de hepatopatía, el dolor pleurítico, la presencia de taquicardia, taquipnea, hipotensión sistólica y la ausencia de la antibioterapia previa. Muchos de estos factores forman parte de las escalas que valoran la gravedad de la neumonía, por lo que cabe pensar que la rentabilidad de los hemocultivos aumentará en relación a la gravedad de la neumonía como destacaron Waterer y colaboradores, que concluyeron que en el grupo de pacientes más graves es, sobre todo, donde la información de los aislamientos y su sensibilidad antibiótica puede tener un impacto en el manejo antibiótico. Por lo tanto, se recomienda la toma de hemocultivos en pacientes con neumonías graves y que no han recibido tratamiento antibiótico previo: la rentabilidad en este grupo mejora considerablemente y permite no solo la identificación de otros patógenos distintos a neumococo en este grupo, (*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*), sino también el conocimiento de la sensibilidad antibiótica. Del mismo modo, los hemocultivos presentan mayor rentabilidad en la población que presenta algún tipo de inmunodeficiencia o enfermedad crónica.

Antígenurias

Los antígenos urinarios tienen un papel interesante en el diagnóstico de la neumonía, ya que es una técnica no invasiva, que obtiene resultados en un corto periodo de tiempo que no están influidos por la toma previa de antibióticos y además es una técnica que presenta mayor sensibilidad que los cultivos de esputo o hemocultivos. Al mismo tiempo, tienen también algunas limitaciones que son necesarias conocer: la especificidad es menor que en los hemocultivos y no existe posibilidad de recuperación del patógeno para realizar estudios de sensibilidad antibiótica. Actualmente, los antígenos urinarios utilizados en el diagnóstico etiológico de la NAC son el de *Streptococcus pneumoniae* y *Legionella pneumophila* serogrupo 1.

Antígeno urinario neumocócico

Las técnicas más frecuentemente utilizadas para la detección de los antígenos de neumococo son la contraelectroforesis y la inmunocromatografía de membrana que identifica el polisacárido C. La sensibilidad de la prueba es del 80% con una especificidad de 94%. El uso de la antigenuria neumocócica permite aumentar un 23% la tasa de diagnósticos etiológicos en la NAC y su resultado no se afecta con el uso de la antibioterapia,



pudiendo permanecer positivos en la mayoría de los pacientes hasta siete días después del inicio de la antibioterapia. La rentabilidad de la antigenuria aumenta significativamente con la gravedad de las neumonías, así como cuando se ha aislado neumococo en muestras respiratorias o hemocultivos. En determinados grupos de pacientes, como los afectos de EPOC, y los niños menores de dos años, el neumococo actúa como colonizador bronquial sin causar enfermedad, pudiendo dar un resultado positivo de antigenuria sin evidencia de infección respiratoria. Algunos trabajos han descrito una positividad de los resultados de la antigenuria neumocócica en más de un 52% de los casos al mes de haber sufrido una neumonía, por lo que los resultados de esta prueba deberían ser interpretados con cautela en pacientes con antecedentes de infecciones respiratorias recientes.

Antígeno urinario de *Legionella*

La antigenuria de *Legionella* es específica para el serogrupo 1, que es el principal agente causal de las neumonías por este microorganismo. La prueba aumenta su sensibilidad a un 74%, acompañada de una especificidad del 99%, al centrifugar y calentar la muestra, aunque se retrasan los resultados dos horas. Esta técnica diagnóstica es de especial utilidad en las regiones endémicas de *Legionella*, así como para el diagnóstico etiológico de neumonías graves, neumonías nosocomiales o las que cursan con falta de respuesta al tratamiento con betalactámicos. El diagnóstico de la etiología por *Legionella* en una neumonía podría permitir ajustar el espectro antibiótico, evitando el uso de antibióticos betalactámicos.

La rápida información que proporcionan los antígenos urinarios puede ser utilizada por los clínicos para el ajuste del espectro antibiótico. Este aspecto fue valorado por Falguera y cols. en un estudio donde se aleatorizaron los pacientes a recibir tratamiento dirigido a la etiología, según antigenurias o bien si estas eran negativas a continuar con la antibioterapia empírica, no observando mayor beneficio en el grupo de pacientes con pautas ajustadas de tratamiento. Por otra parte, la antibioterapia dirigida permite restringir el uso de los antibióticos evitando el desarrollo de resistencias. En el caso de las neumonías leves, la antibioterapia guiada por las antigenurias puede tener un papel importante, permitiendo la reducción del espectro antibiótico con seguridad clínica.

Serología

La serología está indicada para el estudio de la infección por bacterias atípicas (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Legionella pneumophila*). Estas pruebas se basan en la detección por técnicas de inmunofluorescencia o de fijación del complemento, de anticuerpos IgM en fase aguda y una posterior seroconversión con la medida de anticuerpos IgG en la fase de convalecencia (2-4 semanas), por lo que constituyen un diagnóstico etiológico diferido de la neumonía, y su utilidad está prácticamente relegada a los estudios epidemiológicos. Pueden ser de utilidad en el estudio de una posible infección por *Coxiella burnetti* (fiebre Q) o *Francisella tularensis* (tularemia) y en casos de neumonías por *Legionella* con antigenuria negativa.

Técnicas de biología molecular: Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)

Actualmente se disponen de técnicas de PCR que permiten la detección de material genético de *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila spp*, *Coxiella burnetti*, *Legionella spp*, y numerosos virus respiratorios: virus Influenza A y B, adenovirus y virus sincitial respiratorio. Un estudio comparó la tasa de diagnósticos etiológicos en la NAC que se obtuvieron por técnicas convencionales frente a la PCR, observando un 49.5% de diagnósticos etiológicos en el primer grupo frente a un 76% con las técnicas de diagnóstico molecular, con una mayor identificación de virus y bacterias atípicas. Las técnicas de biología molecular están indicadas en los casos en los que no se ha alcanzado el diagnóstico etiológico por los medios habituales, especialmente en las neumonías graves. La alta sensibilidad y especificidad de la técnica la hace superior al cultivo y serología en el diagnóstico de las neumonías causadas por gérmenes atípicos; asimismo, la detección de material genético de neumococo en el líquido pleural ayuda a establecer el diagnóstico etiológico en derrames pleurales. Recientemente se ha descrito que la valoración de la carga bacteriana de neumococo medida por técnicas de PCR a tiempo real tiene consecuencias pronósticas: el aumento de la carga bacteriana detectada en muestras de sangre se relaciona con una mayor mortalidad, desarrollo de insuficiencia renal aguda, shock séptico y necesidad de ventilación mecánica. Estos datos añadirían mayor precisión en la identificación de los pacientes graves y podrían ser de utilidad para estratificar qué pacientes se beneficiarían de su ingreso en unidades de cuidados intensivos.

La pandemia ocasionada por el virus influenza A H1N1 en 2009 aceleró

la implantación y generalización de las técnicas de diagnóstico molecular. Las técnicas rápidas de inmunofluorescencia y de inmunocromatografía tienen una especificidad elevada (90%-95%), aunque con una sensibilidad variable (20%-65%), por lo que un resultado negativo no excluye la infección. La PCR en muestras de exudado nasofaríngeo es el mejor método para el diagnóstico inicial de la infección por virus influenza A H1N1 por su alta sensibilidad, pero el cultivo viral sigue siendo el método para alcanzar el diagnóstico de certeza.

Técnicas invasivas Fibrobroncoscopia

La realización de una fibrobroncoscopia para el diagnóstico etiológico de la NAC está indicada principalmente en las neumonías de los pacientes inmunodeprimidos, por la posible participación de otro tipo de bacterias menos habituales (bacilos gram negativos) y de hongos, en los que un diagnóstico etiológico guiará claramente el tratamiento. Otra indicación de la fibrobroncoscopia son las neumonías que muestran fracaso terapéutico, ya sea por estar producidas por microorganismos poco habituales o bien por tratarse de otras entidades diferentes a una enfermedad infecciosa. Las principales técnicas que se realizan son el cepillado bronquial y el lavado broncoalveolar (LBA). El aislamiento de 10^3 ufc/ml obtenido por el cepillado se considera significativo, mientras que en el LBA crecimientos superiores a 10^4 ufc/ml son patológicos. El LBA es la técnica de elección para el diagnóstico de infección por *Pneumocystis jirovecii* y citomegalovirus en pacientes inmunodeprimidos.

Toracocentesis

La aparición de un derrame pleural mayor de 5 cm de altura en la radiografía lateral de tórax indica la realización de una toracocentesis para el análisis de las características bioquímicas del líquido pleural y su estudio microbiológico: la aparición de bacterias en la tinción de gram indicará drenaje torácico.

Marcadores inflamatorios en la neumonía comunitaria

Los mecanismos fisiopatológicos de la infección y las consecuencias de la inflamación que acontece por este motivo pueden ser valorados con el uso de ciertos marcadores inflamatorios o biomarcadores, especialmente la

proteína C reactiva (PCR) y la procalcitonina (PCT); estas moléculas expresan la reacción inflamatoria del huésped frente a la infección, y su uso en la práctica clínica proporciona una información adicional en el manejo de la neumonía. Los biomarcadores han demostrado ser de utilidad en la confirmación del diagnóstico de neumonía, ayudan a la identificación del posible microorganismo causal (virus, bacteria), contribuyen a la valoración de la gravedad del proceso así como del riesgo de muerte o complicaciones, son de utilidad para la monitorización evolutiva del paciente y pueden tener influencia en el tratamiento antibiótico y su duración. La PCR es un reactante de fase aguda producido por el hígado en respuesta al estímulo de ciertas citoquinas proinflamatorias (especialmente a interleuquina 6). La PCT se produce en el hígado y riñón, siendo secretada por los monocitos tras una estimulación por interleuquinas proinflamatorias, y también por productos bacterianos. La detección de niveles de PCR >200 mg/L o PCT >1 μ g/L ayudan a la confirmación de seguridad de que el proceso que sufre el paciente es en efecto una neumonía, y además pueden colaborar en el diagnóstico en aquellos pacientes con escasa expresión clínica o con otros posibles diagnósticos alternativos. Aunque no establecen el diagnóstico etiológico, los biomarcadores pueden proporcionar algunos indicios sobre el mismo; se ha observado que las bacterias extracelulares (*Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*) producen una respuesta inflamatoria en el huésped mayor que aquellas intracelulares (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae*), además la secreción de PCT se ve disminuida por las citoquinas liberadas en una infección vírica, por lo que la detección de niveles bajos de PCT en una neumonía podría orientar hacia una etiología viral del cuadro. Menéndez et al. evaluaron el papel de distintos biomarcadores en la predicción de gravedad en la NAC; los autores concluyeron que los niveles de PCR y PCT proporcionaban una información clínica tan precisa como la medición de otras citoquinas, y además observaron que para un mismo nivel de gravedad (CURB65 >3 , PSI IV-V) la detección de PCR >250 mg/L aumentaba la mortalidad un 11,4-15% respecto a la prevista por dichas escalas, aumentando así la capacidad predictora de eventos desfavorables de las mismas. Además, la medición repetida (3-4 días) de los niveles de PCR proporciona una información dinámica de la respuesta del huésped, actuando como un marcador de complicaciones o de fracaso del tratamiento. La información evolutiva de la respuesta inflamatoria que proporcionan los biomarcadores también puede ser de utilidad en la duración de la antibioterapia, evitando así la aparición de efectos adversos y generación de resistencias.

3-5 VALORACIÓN DE LA GRAVEDAD Estratificación de riesgo

La valoración de la gravedad de la neumonía tiene como finalidad establecer un pronóstico, decidir la ubicación más apropiada del paciente (manejo ambulatorio, ingreso hospitalario, unidad de cuidados intensivos) y guiar la antibioterapia empírica. Las escalas pronósticas proporcionan una información valiosa sobre la seguridad clínica del paciente para ser tratado o no de forma ambulatoria. Las escalas pronósticas permiten estimar la probabilidad de muerte de un paciente con NAC, y así valorar la decisión de ingreso hospitalario, sobre todo si se complementan con el juicio clínico individualizado para cada caso. Las dos escalas pronósticas que aportan mejores resultados son: la PSI (Pneumonia Severity Index) o escala de Fine, y el CURB-65. Para aplicar cualquier escala se recomienda previamente valorar la existencia de factores que comprometan la seguridad en la asistencia domiciliaria de la NAC e indiquen su ingreso hospitalario, como la presencia de insuficiencia respiratoria, problemas sociales o psiquiátricos, abuso de drogas o alcohol e incapacidad de tratamiento oral, que dificulten el cumplimiento terapéutico.

Escala de Fine o PSI

Su principal objetivo es la identificación de los pacientes con NAC con bajo riesgo de mortalidad a los 30 días, que podrían ser tratados de forma segura en un ámbito extrahospitalario. Para ello, Fine et al obtuvieron una escala pronóstica basada en análisis multivariados de un estudio multicéntrico de 14199 enfermos con NAC, validado en una cohorte independiente de pacientes (PORT), que estratifica los enfermos de NAC en cinco grupos según su riesgo de fallecimiento por el proceso. Para ello utiliza 20 variables: tres demográficas (edad, sexo, lugar de residencia), cinco de comorbilidades, cinco de exploración física, y las siete restantes de hallazgos radiológicos o de laboratorio.

Tabla 2. Estratificación de riesgo de la neumonía**Tabla 2a.** Escala de Fine (PSI)

Edad		
Hombres		Años
Mujeres		Años -10
Asilo/Residencia		+10
Comorbilidades		
Neoplasia		+30
Hepatopatía		+20
Insuficiencia Cardíaca Congestiva		+10
Accidente Cerebrovascular		+10
Nefropatía		+10
Signos clínicos		
Alteración estado mental		+10
Frecuencia Respiratoria >30 rpm		+20
Temperatura <35° o >40°		+20
TA sistólica <90 mm Hg		+15
Pulso >125 lpm		+10
Alteraciones laboratorio		
BUN >30mg/dL		+20
Na <130nmol/L		+20
Glucosa >250mg/dL		+10
Hematocrito <30%		+10
Alteraciones radiológicas		
Derrame Pleural		+10
Oxigenación		
pH arterial <7.35		+30
PaO2 <60mmHg		+10
Clase de riesgo	Puntuación	Probabilidad de muerte (30 días) (%)
I	Si <50 años y sin neoplasia, ni insuficiencia cardíaca, enfermedad cerebrovascular, hepática o renal	0,1
II	<70	0,6
III	71-90	0,9-2,8
IV	91-130	8,2-9,3
V	>130	27-29,2

La clasificación de los enfermos depende de la suma de las puntuaciones de las 20 variables. Los pacientes agrupados en las clases I (menores de 50 años sin factores de riesgo) y II (menos de 70 puntos), con una mortalidad muy baja, pueden ser tratados de forma ambulatoria, mientras que los de la clase III, con puntuación entre 71-90, requieren una hospitalización corta. Por otro lado, tanto los de la clase IV (91-130 puntos), como los de la clase V (más de 130 puntos), deben ser ingresados en el hospital, dada su probable mayor mortalidad (hasta 9,3% en clase 4 y 29,2% en clase 5), por lo que se recomienda valorar el ingreso en UCI de los pacientes de clase V.

Se considera que el PSI o escala de Fine es especialmente muy sensible para detectar enfermos con bajo riesgo de mortalidad e ingresos inapropiados, aunque se ha estimado como una limitación importante el gran peso de la edad, que hace que se pueda infravalorar la gravedad de NAC en enfermos jóvenes, con derrame pleural e incluso con hipoxemia, que deben ser ingresados en cualquier caso para su monitorización y tratamiento.

CURB-65

Es una escala pronóstica elaborada por la British Thoracic Society, que se basa en la valoración de las siguientes variables: presencia de Confusión, Urea > 7 mmol/L, Frecuencia Respiratoria ≥ 30 resp/min, Tensión arterial (Blood pressure) sistólica < 90 mm Hg o diastólica < 60 mm Hg, y edad ≥ 65 años. Se recomienda evaluar la presencia de confusión mediante la valoración de la aparición de desorientación temporo-espacial o personal. La presencia de cada una de las variables asigna un punto y permite la clasificación de los pacientes en seis clases. La mortalidad prevista varía entre 0,4% (clase 0) y 40% (clase 4). Los enfermos del grupo I, que comprende la puntuación 0 y 1 tienen una mortalidad prevista baja (1,5%), que justifica su tratamiento extrahospitalario, mientras que los enfermos del grupo II, que corresponden a los pacientes con 2 puntos, tienen una mortalidad intermedia (9.2%) que hace considerar una hospitalización corta. Por otro lado se encuentran los pacientes del grupo III (3-5 puntos), con una mortalidad elevada (22%), que obliga a su ingreso hospitalario e incluso en UCI para los pacientes con una puntuación de 4 ó 5 (30).

Tabla 2b. CURB-65

Confusión		+1
Urea >7mmol/L		+1
Frecuencia Respiratoria>30rpm		+1
PAS<90 o PAD <60 mm Hg		+1
Edad>65 años		+1
Clase de riesgo	Puntuación	Probabilidad de muerte (30 días) (%)
1	0-1	<3
2	2	9,2
3	3 o más	31

PAS: Presión arterial sistólica. PAD: Presión arterial diastólica

Unos recientes metanálisis compararon la capacidad del PSI y CURB-65 para predecir la mortalidad, exponiendo que ambas escalas eran similares en cuanto a la capacidad predictiva de muerte a los 30 días en la neumonía. La escala de Fine predice muy precisamente los pacientes de bajo riesgo que se beneficiarán del tratamiento ambulatorio, mientras que CURB-65 discierne adecuadamente aquellos pacientes más graves. Tanto el PSI como el CURB-65, aunque muy útiles para discernir entre los pacientes que pueden ser tratados de forma ambulatoria y los que necesitan el ingreso hospitalario, tienen sus limitaciones para determinar los pacientes que sufren una NAC grave, que requieren su ingreso en UCI para una adecuada monitorización y el tratamiento precoz de las posibles complicaciones, ya que se ha consignado que el retraso del ingreso en UCI puede conllevar mayor mortalidad en estos pacientes. El problema estriba en la heterogeneidad de las indicaciones de ingreso en UCI, que depende en gran medida del juicio clínico del médico que atiende al paciente, así como de la disponibilidad de acceso a los recursos de UCI. Por ello, se han desarrollado diversos modelos de predicción de requerimientos de UCI: ATS/IDSA, validado en estudios recientes, o SMART-COP. Asimismo, se ha comunicado el mayor valor predictivo de cifras elevadas de biomarcadores como proteína C reactiva y procalcitonina añadidas a las escalas de riesgo para categorizar los pacientes con elevado riesgo de muerte.

Criterios ATS-IDSA de ingreso en UCI

Proponen el ingreso en UCI de los pacientes con NAC que presentan en el momento de su atención en urgencias shock séptico y/o insuficiencia respiratoria aguda que precise ventilación mecánica (criterios mayores), o bien tres de los criterios menores: a) frecuencia respiratoria ≥ 30 resp/min, b) $pO_2/FiO_2 \leq 250$, c) condensación multilobar, d) presencia de confusión, e) niveles sanguíneos de BUN ≥ 20 mg/dl, f) leucopenia, g) trombocitopenia, h) hipotermia, i) hipotensión arterial que requiere perfusión de líquidos.

Escala SMART-COP

La escala SMART-COP esta diseñada para valorar la necesidad de soporte ventilatorio o vasopresor intensivo en la neumonía. Se compone de las siguientes variables con distinta puntuación (presión sistólica baja, 2 puntos; afectación multilobar, 1 punto; albúmina baja 1 punto; frecuencia respiratoria alta, 2 puntos; taquicardia, 1 punto; confusión, 1 punto; oxigenación baja, 2 puntos; pH bajo, 2 puntos. Los pacientes que presentan de 0-2 puntos de consideran de riesgo bajo; de 3-4 riesgo moderado; de 5-6 riesgo alto y más de 6, riesgo muy alto.

Decisión de ingreso hospitalario

La primera premisa a la hora de decidir si un paciente con neumonía tiene que ingresar en el hospital es que no exista ninguna contraindicación de que el paciente pueda seguir un tratamiento domiciliario con seguridad. La existencia de intolerancia oral, insuficiencia respiratoria, comorbilidades descompensadas, adicciones o problemas psiquiátricos o sociales contraindican el tratamiento domiciliario independientemente de la gravedad de la NAC calculada por las escalas.

Las escalas más valoradas y que mejores resultados han proporcionado para valorar la ubicación del paciente para su tratamiento son el PSI y el CURB-65.

Se recomienda ingreso en unidades de corta estancia u observación para aquellas neumonías de clase de riesgo III según la escala de Fine, e ingreso hospitalario en aquellas neumonías de clase de riesgo IV-V (graves). Por otra parte, la puntuación de 2 o más puntos en el CURB-65 aconsejará que el paciente reciba tratamiento mediante un ingreso hospitalario. La existencia de hipoxemia o de afectación multilobar en la neumonía debería ser causa

de ingreso, independientemente de la puntuación en las escalas de gravedad. Inicialmente tanto el PSI como el CURB-65 están diseñadas para la valoración del riesgo de muerte a los 30 días y no para conocer las necesidades de ingreso en UCI; por lo tanto, ante la presencia de una neumonía grave según las anteriores clasificaciones, deberían aplicarse las escalas de la ATS/IDSA o SMART-COP para conocer los requerimientos de UCI en dichos casos.

3-6 TRATAMIENTO DE LA NEUMONÍA COMUNITARIA

Tratamiento antibiótico Consideraciones al tratamiento antibiótico

El tratamiento antibiótico debe ser dirigido a tratar el patógeno causal siempre que sea posible, sin embargo esto únicamente sucede en cerca del 40% de los casos, por lo que ante una neumonía hay que aplicar las recomendaciones de tratamiento antibiótico empírico, que debe basarse en el conocimiento de los agentes etiológicos del medio, así como de sus resistencias antibióticas. En los últimos diez años se ha descrito una clara disminución de las tasas de resistencia a la penicilina, que se situaba entorno al 35,6%, y que se ha reducido drásticamente con la actualización de los puntos de corte propuestos por los CLSI en 2008 para considerar a un neumococo resistente a la penicilina. Sin embargo, la resistencia a la eritromicina sigue situándose en niveles cercanos al 30%, y además el fenotipo es de resistencias de alto grado, por lo que no se recomienda la utilización de macrólidos en monoterapia para el tratamiento de la neumonía neumocócica.

En los últimos años han surgido numerosos estudios que demuestran una disminución en la mortalidad en los pacientes con neumonías graves que han recibido tratamiento con una combinación de antibióticos, especialmente cuando las pautas contenían macrólidos (además de betalactámicos). Existen posibles explicaciones a este beneficio: se ha descrito en algunas series que hasta en un tercio de las neumonías neumocócicas puede estar asociado algún copatógeno, frecuentemente microorganismos atípicos que serán susceptibles al tratamiento con macrólidos. Sin embargo, cada vez existe más evidencia del efecto antiinflamatorio de los macrólidos en la neumonía grave, que modula la respuesta inflamatoria generada por el microorganismo en el huésped, mejorando la función quimiotáctica y fagocítica de los macrófagos, la expresión de citoquinas y la producción de moco. En un estudio sobre las pautas antibióticas en pacientes con sepsis grave por neumonía, se observó una mejoría en la supervivencia a los 30 y 90 días en



los pacientes que recibieron pautas que contenían macrólidos, que permanecía consistente al evaluar los casos de infección por microorganismos resistentes a estos antibióticos.

La administración del antibiótico empírico debería realizarse en el menor tiempo posible durante la estancia del paciente en urgencias. La duración recomendada de las pautas antibióticas es de 5 a 7 días, aunque si persiste la fiebre durante más de 72 horas, la cobertura inicial es inadecuada o aparecen complicaciones (endocarditis, meningitis) es aconsejable la prolongación del tratamiento.

Tratamiento de la neumonía que precisa hospitalización

Las escalas pronósticas determinarán en la mayoría de los pacientes su ingreso hospitalario, constituyendo estos enfermos el grupo de neumonías con riesgo elevado de mortalidad (clases de riesgo PSI IV-V, CURB-65 \geq 2). En los pacientes que no precisan ingreso en UCI se recomiendan pautas de tratamiento que asocien un betalactámico (amoxicilina más ácido clavulánico, cefotaxima, ceftriaxona) a un macrólido (claritromicina o azitromicina), o bien el uso de fluorquinolonas en monoterapia (levofloxacino, moxifloxacino). En este grupo de neumonías no existen estudios que demuestren una superioridad de una pauta frente a la otra, por lo que las dos opciones serían válidas en la práctica clínica, siendo de especial interés la pauta que contenga macrólidos en las neumonías más graves.

El tratamiento antibiótico se administrará por vía intravenosa, que se cambiará a vía oral tan pronto el paciente presente tolerancia oral y existan evidencias de respuesta clínica: apirexia mantenida durante más de 24 horas, frecuencia cardíaca menor de 100 latidos por minuto y ausencia de taquipnea, hipotensión e hipoxia.

Tratamiento de la neumonía que ingresa en UCI

Cerca de un 10% de las neumonías hospitalizadas precisarán ingreso en UCI. En estos casos, como en los que presentan shock séptico, la utilización de tratamiento combinado con cefalosporinas de tercera generación y macrólidos ha demostrado reducir la mortalidad por neumonía frente a otras pautas antibióticas. La asociación de cefalosporinas y fluorquinolonas ha mostrado resultados tan buenos como la combinación con macrólidos en neumonías graves que no cursan con shock séptico.

Por otra parte, se ha descrito que la etiología de la neumonía varía dependiendo la gravedad de la misma a pesar de ser *Streptococcus pneumoniae* el patógeno más frecuente; de este modo, en los pacientes que presentan neumonía graves puede aislarse con mayor frecuencia bacilos gram negativos y *Pseudomonas aeruginosa*, que puede condicionar el tratamiento empírico ante la sospecha de infección por dichos microorganismos. Debería sospecharse la etiología de la NAC por *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes con antecedentes de EPOC evolucionada ($FEV_1 < 30\%$), que presenten bronquiectasias y en los que hayan recibido antibióticos de manera frecuente, así como corticoides en el último año. En estos casos deberían realizarse tratamientos prolongados (al menos 14 días) con piperacilina-tazobactam, cefepime, ceftazidima, carbapenemes (imipenem o meropenem), siempre asociados a quinolonas (ciprofloxacino o levofloxacino a dosis altas) o a aminoglucósidos (gentamicina, tobramicina o amikacina).

En la Tabla 3 se resumen las recomendaciones antibióticas, estudios microbiológicos y ubicación del paciente según la gravedad de la neumonía.

Tabla 3. Técnicas diagnósticas, ubicación del paciente y tratamiento según la gravedad de la neumonía.

Escala Pronóstica	Estudio Microbiológico	Tratamiento Antibiótico	Lugar de Destino
Fine I-II CURB65 Grupo de riesgo 1	Ninguna rutinariamente	Monoterapia: Levofloxacin 500 mg/24 h (5-7 días) Moxifloxacin 400 mg/24h (5-7) Terapia Combinada: Amoxicilina 1g/8h o amoxicilina/clavulánico o cefditoren + [Macrólido (Azitromicina 500 mg/24h (3-5 d) o Claritromicina 500 mg/12 h (10 días)	Domicilio Alta hospitalaria Control en 48h
Fine III CURB65 Grupo de riesgo 2	Gram y cultivo esputo Gram y cultivo líquido pleural Antigenurias <i>Legionella</i> y neumococo Hemocultivos seriados	Monoterapia: Levofloxacin 500 mg/12 h Moxifloxacin 400 mg/24 Terapia Combinada: Cefalosporina 3 ^a (cefotaxima 2g/6-8 h, o ceftriaxona 2g/24 h) o Amoxicilina-Clavulánico y Macrólido (Azitromicina o Claritromicina)	Valorar hospitalización breve
Fine IV CURB65 Grupo de riesgo 3	Previos	Terapia Combinada: Cefalosporina 3 ^a (cefotaxima 2g/6-8 h, o ceftriaxona 2g/24 h) y Macrólido o Levofloxacin Sospecha Aspiración: Amoxicilina-Clavulánico 2g/8h o Ertapénem	Hospitalización
Fine V CURB65 Grupo de riesgo 3	Previos (considerar técnicas de broncoscopia)	Cefalosporina 3 ^a (cefotaxima 2g/6-8 h, o ceftriaxona 2g/24 h) o Amoxicilina-Clavulánico más Macrólido (Azitromicina 500 mg/24h o Claritromicina 500 mg/12 h) ó Fluorquinolonas (Levofloxacin 750 mg/24 h) Factores de riesgo <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Cefepime o carbapenem (imipenem/meropenem) o Piperacilina-tazobactam + Fluorquinolonas (ciprofloxacino/levofloxacin)	Hospitalización UCI

Neumonía necrotizante. Absceso pulmonar

La etiología de este proceso suele ser polimicrobiana con la participación de bacterias anaerobias y/o gram negativos, por lo tanto, para garantizar la cobertura de estos patógenos deben utilizarse pautas que contengan amoxicilina con ácido clavulánico a dosis altas, ertapenem, piperacilina-tazobactam, clindamicina, levofloxacino o moxifloxacino.

Tratamiento no antibiótico de la neumonía Medidas generales

El principal efecto fisiopatológico producido por la neumonía es la hipoxemia, por lo tanto, se considera el uso de la oxigenoterapia con el objetivo de mantener una $pO_2 \geq 60$ mm Hg o una $SpO_2 \geq 90$ %. En pacientes que presentan insuficiencia respiratoria grave ($PaO_2/FiO_2 \geq 210$ y ≤ 285), se ha demostrado que el uso de CPAP mejora significativamente la oxigenación frente a la oxigenoterapia convencional.

En algunos pacientes con neumonías graves se detecta hipotensión arterial, que debe ser tratada con el aporte de fluidos y si fuera necesario con la perfusión de aminas presoras.

Diversos ensayos clínicos han evaluado el papel coadyuvante de los corticoides en tratamiento de la NAC obteniéndose resultados variables. En varios ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo, con escaso número de pacientes, se ha observado que la rama que recibió corticoides presentó menores niveles de citoquinas proinflamatorias y proteína C reactiva, tanto en el BAL como en el suero, observándose una menor mortalidad aunque no estadísticamente significativa, en el grupo que recibió corticoides. El impacto de este tratamiento en la mortalidad por neumonía ha sido valorado en varios trabajos con resultados dispares debidos en gran parte a la heterogeneidad de la población seleccionada para los estudios, así como a las diferentes pautas de administración de corticoides (tipo, dosis, duración). Se ha observado una reducción de los parámetros inflamatorios que puede ser un tratamiento efectivo en las neumonías graves que presentan shock séptico, sobre todo si además existe un déficit relativo de cortisol.

También se emplean analgésicos, antitérmicos y broncodilatadores ante episodios de obstrucción bronquial, profilaxis de enfermedad tromboembólica venosa, así como la administración de una nutrición adecuada.

Neumonía que no responde al tratamiento

Cerca de un 15% de los pacientes hospitalizados por una neumonía presentan una resolución lenta o incompleta de la misma, estimándose que el 20% de las mismas se debe a causas no infecciosas.

La neumonía que no responde al tratamiento puede mostrar dos patrones definidos: a) deterioro rápido del proceso con desarrollo de insuficiencia respiratoria y/o shock séptico o b) imposibilidad de alcanzar la estabilidad clínica tras 72 horas de tratamiento (mejoría de la fiebre, leucocitosis, oxigenación, frecuencia cardíaca y respiratoria). La medición de los niveles de PCR así como la evolución de la NAC en 72 horas poseen capacidad predictiva sobre la respuesta de la neumonía: las cifras de PCR mayores de 210 mg/ml constituyen un factor de riesgo de falta de respuesta al tratamiento, mientras que niveles de PCR a las 72 horas del tratamiento ≤ 30 mg/ml muestran un alto valor predictivo positivo para una evolución favorable, sin complicaciones. La falta de respuesta al tratamiento en la neumonía se debe a causa infecciosa en un 40%, no infecciosa en un 15% e indeterminada en el resto. Los microorganismos más frecuentemente detectados en estos casos son *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus spp*, *Staphylococcus aureus*, *Legionella pneumophila*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Coxiella burnetii*, *Pseudomonas aeruginosa* y enterobacterias. En estos casos es necesaria la reevaluación del proceso neumónico por técnicas de imagen (tomografía computarizada), así como la profundización en el estudio microbiológico incluso con técnicas invasivas (fibrobroncoscopia). La actitud adecuada suele ser en estos casos la modificación del esquema terapéutico inicial, con la adición de macrólidos o el cambio a pautas antibióticas que aseguren la cobertura de *Pseudomonas spp*. En pacientes institucionalizados o colonizados por *Staphylococcus aureus* cabría administrar pautas frente a este microorganismo y una eventual resistencia a la metilina. En los pacientes con EPOC evolucionada y frecuente toma de corticoides y antibióticos sería necesario la búsqueda activa de *Aspergillus spp.*, en los casos de neumonías que no responden al tratamiento en dicho grupo.

Por otra parte, se considera que una neumonía presenta lenta resolución cuando existe persistencia radiológica de los infiltrados durante 4-6 semanas. Los factores dependientes del huésped que pueden condicionar una lenta resolución del proceso son: la edad mayor de 50 años, el hábito enólico, la diabetes, la EPOC y aquellas situaciones que provoquen una alteración de la respuesta inmunitaria como la infección por el VIH u otras inmunodeficiencias.

Existen otras entidades no infecciosas que plantean el diagnóstico diferencial con la neumonía de lenta resolución, que son: las neoplasias, hemorragia pulmonar, edema pulmonar, eosinofilia pulmonares, vasculitis y la neumonía criptogénica organizativa.

Estrategias preventivas de la neumonía comunitaria

Vacunación antineumocócica

Una de las mejores estrategias para prevenir la morbilidad y mortalidad por enfermedad neumocócica es la vacunación de los grupos poblacionales más vulnerables frente a la infección neumocócica: niños, ancianos y pacientes inmunodeprimidos o con comorbilidades cardiopulmonares. Los componentes inmunogénicos de la vacuna antineumocócica son los polisacáridos capsulares unidos a proteínas, constituyendo así una vacuna conjugada, que consigue de este modo generar una respuesta inmunológica mediada por linfocitos T. La vacuna neumocócica polisacárida (VP-23) es una de las vacunas más complejas existentes, ya que es capaz de generar una respuesta frente a 23 infecciones inmunológicamente diferentes. Actualmente están disponibles para su uso en la población las formulaciones heptavalentes (VC-7), con la cobertura de los serotipos 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F así como la 23-valente, que incluye los serotipos de la vacuna heptavalente y los antígenos polisacáridicos de los serotipos 1, 2, 3, 5, 7F, 8, 9N, 10A, 11A, 12F, 15B, 17F, 19A, 20, 22F y 33F. Los serotipos que forman parte de las vacunas son aquellos relacionados con la producción de enfermedad invasiva; por lo que, el conocimiento constante de los serotipos implicados en la enfermedad neumocócica invasiva tiene un papel importante para el desarrollo o modificación de las vacunas.

La introducción de las vacunas conjugadas, sobre todo la utilización de la vacuna heptavalente, ha demostrado ser eficaz en disminuir las tasas de enfermedad invasiva. El Active Bacterial Core Surveillance (ABC) de los CDC de Estados Unidos analizó la tendencia de la enfermedad neumocócica invasiva tras la introducción de estrategias de vacunación sistemática poblacionales (vacuna heptavalente). Durante el periodo de 1996 hasta 2001 se observó un declinar de la enfermedad neumocócica invasiva en 59% en niños menores de cinco años, más acusado en la población menor de 2 años, donde el descenso de las infecciones neumocócicas causadas por serotipos vacunales fue del 78%. Por otra parte, el efecto protector de la vacuna aplicada en niños también tuvo repercusión en la población adulta no vacunada, donde las tasas de enfermedad neumocócica invasiva disminuyeron un 32% en edades comprendidas entre los 20-39 años y un 18% en mayores de 65 años. Como beneficio adicional, se observó una reducción de la tasa de resistencias del neumococo a la penicilina en un 35%, debido a su asociación con los serotipos vacunales, hecho comprobado por diversos trabajos llevados a cabo por el ABC. Tras la implantación de la vacuna heptavalente en la población infantil se observó una reducción significativa de la resistencia a penicilina, que disminuyó en un 57% respecto al periodo pre-vacunal y que alcanzó una



reducción máxima del 81% en los niños menores de 5 años. Del mismo modo, la prevalencia de neumococo resistente a la eritromicina experimentó una reducción del 82% en niños menores de dos años y una caída global del 69% en el periodo del estudio (1999-2002). Los datos que aportan estos trabajos epidemiológicos son muy interesantes, puesto que la vacunación sistemática infantil confiere cierto grado de protección de la enfermedad neumocócica invasiva por los serotipos vacunales, y modula la expresión de resistencias en población adulta no vacunada.

Sin embargo, a pesar de que las estrategias masivas de vacunación han disminuido la incidencia de enfermedad neumocócica invasiva, se ha observado su incremento por serotipos no incluidos en la vacuna heptavalente. El desplazamiento de serotipos ha ocasionado un aumento entre el 60 y 140% de enfermedad neumocócica invasiva causada por serotipos poco predominantes en la era prevacunal, principalmente por el 19A. En un estudio prospectivo realizado recientemente en nuestro país se observó un desplazamiento de los neumococos causantes de enfermedad invasiva en los niños hacia los serotipos 1, 5, 6A y 19A. Dada la dinámica de los serotipos de neumococo en la enfermedad invasiva, conocida por el análisis de su tendencia, la estrategia vacunal debería ser adaptable para la prevención con éxito de esta enfermedad. Johnstone et al realizan una llamada urgente para mejorar la estrategia de vacunación antineumocócica, sobre todo en la población mayor de 65 años con comorbilidades y polimedicada: en este grupo de pacientes que sobrevive a un episodio de neumonía, la vacuna polisacárida de 23 serotipos no modifica las probabilidades de un nuevo ingreso por neumonía en los 5 años siguientes ni tiene impacto en reducir la mortalidad. El efecto preventivo con vacunas conjugadas y con ampliación de los serotipos (tanto el 10 como el 13), debería ser estudiado especialmente en esta población de pacientes, según los autores.

Tabla 4. Gérmenes más frecuentes y su asociación epidemiológica (SEPAR, 2006; BTS, 2001).

Exposición a pájaros	<i>Clamidia psittaci</i>
Exposición animales de granja, gatos	<i>Coxiella burnetti</i>
Área mediterránea	<i>Legionella spp</i>
Brote de Gripe	<i>H. influenzae</i> , Neumococo, <i>S. aureus</i>
Residentes en asilos y geriátricos	Neumococo, Bacilos Gran (-), anaerobios
Alcoholismo	Neumococo, anaerobios, Bacilos Gram (-)
EPOC	Neumococo, <i>H influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i>
Usuarios drogas vía parenteral	<i>S. aureus</i> , anaerobios
Bronquiectasias	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i>
Esplenectomía	Neumococo
Comorbilidad (enfermedades crónicas debilitantes)	Neumococo, <i>H.influenzae</i> , Bacilos Gram (-)
Boca séptica y predisposición aspiración	Anaerobios

Vacunación antigripal

La infección por el virus de la gripe muestra una distribución epidémica con la agregación de los casos en el periodo invernal, en donde afecta a un 40-50% de las personas mayores de 65 años. La vacunación antigripal puede disminuir en un 70-90% las complicaciones de la gripe en la población anciana y con comorbilidades. La vacuna antigripal más utilizada es la que contiene virus inactivados y se indica en personas mayores de 50 años, pacientes que presentan comorbilidades cardiorrespiratorias, neurológicas, renales, metabólicas y hematológicas, así como en enfermos inmunodeprimidos. Se considera población susceptible de vacunación los residentes en instituciones cerradas, asilos y personal sanitario.

En 2009 se identificó una variación antigénica de virus de la gripe (virus influenza A H1N1) que provocó una pandemia mundial y que causó un aumento en la incidencia de neumonías graves, sobre todo en pacientes jóvenes. La vacunación es la medida más eficaz en la prevención de la infección y de sus complicaciones, estando indicada en: embarazadas, personas que cuidan a niños menores de 6 meses, personal sanitario, personas de entre 6 meses y 24 años, y personas entre 24 y 65 años con enfermedades susceptibles de agravarse en el contexto de una infección gripal.

Abordaje del tabaquismo

El tratamiento ambulatorio u hospitalizado de una neumonía brinda a los profesionales sanitarios una excelente oportunidad para abordar el hábito tabáquico, al menos con un consejo sanitario intenso. Las neumonías neumocócicas bacteriémicas son más frecuentes en los fumadores y se ha comprobado que el cese del tabaquismo disminuye la incidencia de un nuevo episodio de neumonías tras un cuadro inicial.

3-7 ATENCIÓN DEL PACIENTE CON NAC DESDE ATENCIÓN PRIMARIA

Con mucha frecuencia se presentan en la consulta pacientes con fiebre, afectación del estado general y un conjunto de síntomas diversos, como tos, expectoración, disnea y dolor torácico que deben hacer sospechar la posibilidad de que este paciente padezca una neumonía. Se debe tener en cuenta que la clínica puede presentarse de forma distinta según la edad del paciente, como cuadros agudos y floridos en los pacientes jóvenes, mientras

que en los ancianos suelen instaurarse de forma insidiosa y con síntomas extrarespiratorios como caídas, incontinencia urinaria, desconexión del medio, etc. No obstante, sería aconsejable tener en cuenta que la radiografía de tórax es la prueba de referencia para establecer el diagnóstico de esta enfermedad, pues la clínica y los hallazgos semiológicos de la exploración pueden orientar, pero no confirmar, la presencia de una neumonía.

Los principales factores de riesgo para el desarrollo de una neumonía adquirida en la comunidad son: consumo de tabaco (>20 cigarrillos/ día), diversas enfermedades crónicas (diabetes, hepatopatías, cardiopatías, enfermedad renal, neoplasias, EPOC), malnutrición, demencia, edad avanzada, esplenectomía y tratamiento crónico con corticoides.

Los microorganismos más frecuentes en los aislamientos de la mayoría de las series en pacientes que no requieren ingreso hospitalario (Tabla 1) son: *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *C. psitacci*, *C. burnetti*, *Haemophilus influenzae* y virus respiratorios. *Legionella pneumophila* es un microorganismo detectado con frecuencia como agente etiológico de la neumonía, sobre todo en el área mediterránea, que cursa mediante casos aislados de infección o bien con brotes epidémicos. Otros microorganismos menos frecuentes son: enterobacterias, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus* y anaerobios.

Se deberá sospechar que la neumonía está producida por agentes no habituales en determinadas situaciones: senilidad, comorbilidad, falta de respuesta a tratamiento empírico correcto a las 48-72 horas de iniciado, presencia de signos radiológicos indicativos de patógeno no habitual (cavitación), sospecha de aspiración o presentación inicial muy grave. Existirán unas situaciones concretas donde se debe pensar en microorganismos determinados (Tabla 4).

Ante un paciente con sospecha de NAC se debe realizar una historia clínica junto con exploración física general. La práctica de pruebas complementarias a nivel ambulatorio (radiología, análisis sanguíneos y cultivos) dependerá de los factores de riesgo y de los hallazgos clínicos. En la anamnesis se deben valorar las comorbilidades del paciente, el alcoholismo, haber estado en contacto con animales, la realización de viajes a zonas determinadas, historia reciente de consumo de antibióticos, tratamiento crónico con corticoides e ingresos hospitalarios recientes. Se define como neumonía nosocomial aquella que se presenta en pacientes después del tercer día de estancia en un hospital o hasta diez días tras el alta, que se debe diferenciar de la NAC y conlleva un enfoque diagnóstico y terapéutico diferente que no es objeto de este capítulo.

Los hallazgos clínicos más frecuentes son: a) fiebre, presente en el 80% de los pacientes, aunque está ausente con frecuencia en los ancianos, y que

suele desaparecer en las primeras 72 horas si el tratamiento es eficaz; b) tos, ya sea seca o bien productiva, que suele desaparecer con un tratamiento efectivo dentro de los ocho primeros días; c) escalofríos; d) dolor torácico de tipo pleurítico; e) taquipnea, definida como frecuencia respiratoria mayor 30 por minuto, que constituye el signo más sensible en ancianos; f) confusión mental. En la auscultación pulmonar se pueden encontrar: crepitantes que suelen normalizarse dentro de las tres primeras semanas de tratamiento y soplo tubárico. Es preciso recordar que una auscultación pulmonar normal no descarta la presencia de una neumonía.

Uno de los elementos esenciales en la valoración y tratamiento de la neumonía es su correcta clasificación, no sólo en función del tipo de huésped, inmunocompetente o inmunocomprometido, o del ámbito de adquisición, nosocomial o comunitaria (NAC), sino, dentro de estas últimas, su clasificación en función de la gravedad y el lugar de atención.

TABLA 5. Factores de riesgo asociados a una mayor morbimortalidad en la neumonía comunitaria

- Edad avanzada
- Comorbilidad médica, especialmente enfermedad pulmonar crónica, insuficiencia cardiaca, cardiopatía isquémica, insuficiencia renal crónica, enfermedad neurológica, diabetes mellitus, neoplasia, hepatopatía crónica, etilismo, malnutrición, esplenectomía
- Frecuencia respiratoria > 30 respiraciones/minuto
- Frecuencia cardiaca > 125 lpm
- Tensión arterial sistólica < 90 mm Hg o tensión arterial diastólica < 60 mm Hg
- Temperatura < 35 o \geq 40° C
- Confusión y/o disminución del nivel de conciencia
- Insuficiencia respiratoria (PaO₂ <60 mm Hg o PaCO₂ > 50 mmHg respirando aire ambiente)
- Alteración de la función renal (creatinina > 1,2 mg/dL)
- Hematocrito < 30% o hemoglobina < 9 g/L
- Leucopenia < 4.000 o leucocitosis > 30.000 o neutropenia < 1.000
- Necesidad de intubación y ventilación mecánica
- Evidencia de sepsis o disfunción orgánica manifestada como coagulopatía o acidosis metabólica
- Afectación bilateral o la implicación de más de un lóbulo
- Cavitación o derrame pleural
- Bacteriemia manifestada como hemocultivos positivos

Esta clasificación pronóstica se basa en factores de riesgo y de gravedad (Tabla 5), y de ella va a depender el espectro etiológico probable, el pronóstico y la actuación diagnóstica y terapéutica que incluye, como elemento crítico de la valoración, el lugar inicial de atención, referida sobre todo a la indicación o no de ingreso hospitalario.

Existen diversas escalas de riesgo para predecir la mortalidad, siendo los dos más utilizados el Pneumonia Severity Index (PSI) y el CURB65. En ambos modelos se consideran la edad así como signos y síntomas que pueden ser valorados desde Atención Primaria como son el estado mental, la frecuencia respiratoria, la tensión arterial sistólica, la temperatura y la frecuencia cardiaca, pero también se deben determinar datos de laboratorio, urea, hematocrito, BUN, sodio, PO₂, pH que no se pueden obtener de manera rutinaria en los Centros de Salud. Por ello se ha creado una versión para uso ambulatorio sin la determinación de urea, denominada CRB65, en la que se aconseja el ingreso a los pacientes con 1 o más puntos. Teniendo en cuenta que el CRB65 valora la presencia de confusión, la frecuencia respiratoria ≥ 30 min, la hipotensión arterial (sistólica < 90 mmHg o diastólica ≤ 60 mmHg) y la edad ≥ 65 años, asignando a cada uno de estos parámetros 1 punto, la presencia de cualquiera de estos aconsejaría el ingreso hospitalario. En caso de presentar 3 ó 4 puntos el riesgo de muerte es elevado por lo que deben ser hospitalizados de forma urgente. El médico de Atención Primaria debe tener en cuenta estas escalas para indicar el ingreso, pero también debería usar su juicio clínico sobre las condiciones y salud global del paciente para determinar la idoneidad o no del tratamiento ambulatorio.

Además debe valorar la existencia de otros factores que pueden comprometer la seguridad en la asistencia domiciliaria de la NAC e indicar su ingreso hospitalario, como la presencia de insuficiencia respiratoria, problemas sociales o psiquiátricos, abuso de drogas o alcohol e incapacidad de tratamiento oral, que pueden dificultar e incluso impedir el cumplimiento terapéutico.

En cuanto al tratamiento antimicrobiano, deberemos tener en cuenta la situación clínica y la sospecha epidemiológica del microorganismo implicado, incluidas sus tasas de resistencias existentes en nuestro departamento.

El inicio precoz del tratamiento empírico adecuado es esencial para disminuir la gravedad del cuadro clínico así como las complicaciones fatales, incluyendo la mortalidad. Habiendo decidido que el paciente puede ser tratado en su domicilio, los antibióticos recomendados deben cubrir los microorganismos que con mayor frecuencia causan la NAC; según los estudios clínicos realizados en nuestra zona geográfica se demuestra claramente que la administración de un beta-lactámico más un macrólido o el tratamiento alternativo con una fluorquinolona como monoterapia tienen la misma eficacia



clínica. Por lo tanto, debería recomendarse la asociación de amoxicilina o amoxicilina con ácido clavulánico más azitromicina o claritromicina, o bien levofloxacino o moxifloxacino en monoterapia. Las dosis empleadas son para la amoxicilina 1 gramo cada 8 horas durante 7-10 días en pacientes menores de 65 años, siendo necesarias dosis altas ya que está implicado *S.pneumoniae*, que suele tener una sensibilidad disminuida a la penicilina en nuestro país. En pacientes mayores de 65 años, grupo donde existe una mayor probabilidad de estar implicado el *H.influenzae*, será necesario asociar a la amoxicilina el ácido clavulánico a dosis de 875 mg/125 mg cada 8 horas o 2000 mg/125 mg cada 12 horas durante 7-10 días. Estos dos tratamientos se administrarán añadiendo siempre un macrólido, azitromicina (500 mg al día durante 3-5 días) o claritromicina (500mg cada 12 horas, 10 días) para cubrir *Legionella pneumophila*. Las dosis de las fluorquinolonas empleadas son: para el levofloxacino 500 mg cada 24 horas o para moxifloxacino de 400 mg cada 24 horas durante 7-10 días.

Dentro de este tratamiento alternativo se ha incluido en las últimas normativas el cefditorén a dosis de 400 mg cada 12h, una cefalosporina de tercera generación activa tanto frente al *S.pneumoniae* como ante *H.influenzae*.

Además del tratamiento antibiótico, debemos administrar analgésicos si existe dolor, aconsejar hidratación y no utilizar antitusígenos de forma rutinaria.

Todo paciente con neumonía debe ser reevaluado clínicamente en 48-72 horas, por lo que el tratamiento antibiótico no debe ser modificado en dicho período de no ser que exista empeoramiento importante, o existan datos microbiológicos de sensibilidad a antibióticos que así lo indiquen. Se pueden objetivar diferentes tipos de respuesta al tratamiento: a) respuesta clínica temprana, cuando el paciente evoluciona adecuadamente con el tratamiento pautado antes de las 72 horas; b) respuesta clínica tardía, cuando existe mejoría a partir del tercer día. Si existe deterioro clínico se debe reevaluar el diagnóstico del paciente (descartar neoplasia, TEP, vasculitis, neumonitis por fármacos, hemorragia pulmonar, neumonía organizativa...), así como el tratamiento (dosis infraterapéutica, inadecuada cobertura...) y la necesidad de ingreso hospitalario.

Se debe tener en cuenta esta respuesta para plantearse la realización de nuevas radiografías de tórax ya que la resolución radiológica puede tardar entre 4 semanas en pacientes menores de 50 años y sin enfermedad pulmonar previa, y 12 semanas en pacientes mayores de 50 años o con enfermedad respiratoria previa.

3-8 BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA (por orden alfabético)

- 1 Almirall J, Bolívar I, Vidal J, et al. Epidemiology of community acquired pneumonia in adults: a population based study. *Eur Respir J* 2000; 15:757-63.
- 2 Charles PG, Wolfe R, Whitby M, et al. SMART-COP: a tool for predicting the need for intensive respiratory or vasopressor support in community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2008; 47:375-84.
- 3 Chowell, G, Bertozzi SM, Colchero MA, López-Gatell H, Alpuche-Aranda C, Hernández M, et al. Severe respiratory disease concurrent with the circulation of H1N1 Influenza. *N Engl J Med* 2009; 361:674-9.
- 4 Ewig S, Birkner N, Strauss R, Schaefer E, Pauletzki J, Bischoff H, et al. New perspectives on community-acquired pneumonia in 388 406 patients. Results from a nationwide mandatory performance measurement programme in healthcare quality. *Thorax*. 2009; 64:1062-9.
- 5 Falguera, M, Trujillano, J, Caro, S, et al. A prediction rule for estimating the risk of bacteremia in patients with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2009; 49:409-16.
- 6 Falguera M, Ruiz-González A, Schoenenberger JA, Touzón C, Gázquez I, Galindo C, et al. Prospective, randomised study to compare empirical treatment versus targeted treatment on the basis of the urine antigen results in hospitalised patients with community-acquired pneumonia. *Thorax* 2010; 65:101-6.
- 7 Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med* 1997; 336:243-50.
- 8 García-de-Lomas J, García-Rey C, López L, et al. Susceptibility patterns of bacteria causing community-acquired respiratory infections in Spain: the SAUCE project. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50 (suppl 2):21-6.
- 9 Johnstone J, Eurich DT, Minhas JK, Marrie TJ, Majumdar SR. Impact of the pneumococcal vaccine on long-term morbidity and mortality of adults at high risk for pneumonia. *Clin Infect Dis* 2010; 51(1):15-22.
- 10 Lim WS, Baudouin SV, George RC, Hill AT, Jamieson C, Le Jeune I, et al. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax* 2009; 64:iii1-iii55.
- 11 Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 2003; 58:377-82.
- 12 Loke Y, Kwok CS, Niruban A, Myint PK. Value of severity scales in predicting mortality from community-acquired pneumonia: systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2010;65:884-90.
- 13 Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. *Clin Infect Dis* 2007;44:S27-72.

- 14 Menéndez R, Cavalcanti M, Reyes S, Mensa J, Martínez R, Marcos MA, et al. Markers of treatment failure in hospitalised community acquired pneumonia. *Thorax* 2008;63:447-52.
- 15 Menéndez R, Martínez R, Reyes S, et al. Biomarkers improve mortality prediction by prognostic scales in community-acquired pneumonia. *Thorax* 2009;64:587-91.
- 16 Menéndez R, Torres A, Aspa J, Capelastegui A, Prat C, Rodríguez de Castro F. Neumonía adquirida en la comunidad. Nueva normativa de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). *Arch Bronconeumol* 2010;46:543-58.
- 17 Mortensen EM, Kapoor WN, Chang CC, Fine MJ. Assessment of mortality after long-term follow-up of patients with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis*.2003;37:1617-24.
- 18 Rello J, Lisboa Th, Lujan M, Gallego M, Kee C, Kay I, et al. Severity of pneumococcal pneumonia associated with genomic bacterial load. *Chest* 2009;136:832-40.
- 19 Restrepo MI, Mortensen EM, Waterer GW, Wunderink RG, Coalson JJ, Anzueto A. Impact of macrolide therapy on mortality for patients with severe sepsis due to pneumonia. *Eur Respir J* 2009; 33.153-9.
- 20 Rosón B, Carratalá J, Verdaguer R, Dorca J, Manresa F, Gudiol F. Prospective study of the usefulness of sputum gram stain in the initial approach to community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *Clin Infect Dis* 2000;31:869-74.
- 21 Sanz F, Restrepo MI, Fernández E, NAC-CV Study Group. Is it possible to predict which patients with mild pneumonias will develop hypoxemia?. *Respir Med* 2009;103:1871-7.
- 22 Shimada T, Noguchi Y, Jackson JL, Miyashita J, Hayashino Y, Kamiya T, et al. Systematic review and metaanalysis: urinary antigen tests for Legionellosis. *Chest* 2009;136:1576-85.
- 23 Snijders D, Daniels JM, de Graaff CS, van der Werf TS, Boersma WG. Efficacy of corticosteroids in community- acquired pneumonia. A randomized double blind clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 181: 975-82.
- 24 Woodhead M, Blasi F, Ewig S., et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 2005;26:1138-80.

IV CUADERNO DE LA SVN

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO SPIRIVA® 18 µg, polvo para inhalación. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA** Cada cápsula contiene 22,5 µg de bromuro de tiotropio monohidrato, equivalentes a 18 µg de tiotropio. La dosis liberada (la dosis que se libera de la boquilla del dispositivo HandiHaler) es de 10 µg de tiotropio. Excipiente: Lactosa monohidrato. Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA** Polvo para inhalación, contenido en cápsulas duras. Cápsulas duras de color verde claro con el código de producto TI 01 y el logotipo de la empresa impresos en la cápsula. **4. DATOS CLÍNICOS 4.1 Indicaciones terapéuticas** El tiotropio está indicado como tratamiento broncodilatador de mantenimiento para aliviar los síntomas en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). **4.2 Posología y forma de administración** La dosificación recomendada de bromuro de tiotropio es la inhalación del contenido de una cápsula mediante el dispositivo HandiHaler, una vez al día y a la misma hora. No debe superarse la dosis recomendada. Las cápsulas de bromuro de tiotropio no deben ingerirse. El bromuro de tiotropio sólo debe inhalarse con el dispositivo HandiHaler. **Instrucciones de uso, manipulación y eliminación** Recuerde seguir cuidadosamente las instrucciones de su médico para utilizar SPIRIVA®. El HandiHaler está especialmente diseñado para SPIRIVA®. No debe utilizarse para ningún otro medicamento. Puede utilizar su HandiHaler durante un período de hasta un año para su medicación. El HandiHaler está compuesto por: capuchón protector; boquilla; base; botón perforador y cámara central. 1) Para abrir el capuchón protector apretar el botón perforador hasta el fondo y soltar. 2) Abrir el capuchón protector completamente levantándolo hacia arriba y hacia atrás. Después abrir la boquilla levantándola hacia arriba y hacia atrás. 3) Extraer una cápsula de SPIRIVA® del blíster (sólo inmediatamente antes de usar) y colocarla en la cámara central. No importa la posición en que esté la cápsula dentro de la cámara. 4) Cerrar la boquilla firmemente hasta oír un clic, dejando abierto el capuchón protector. 5) Coger el dispositivo HandiHaler con la boquilla hacia arriba, presionar a fondo el botón perforador una sola vez y soltarlo. Esta maniobra perfora la cápsula y permite que se libere el medicamento cuando se aspira. 6) Espirar a fondo. Importante: nunca se debe espirar dentro de la boquilla. 7) Llevar el HandiHaler a la boca y cerrar los labios fuertemente alrededor de la boquilla. Mantener la cabeza en posición derecha y aspirar lenta y profundamente pero de forma suficiente como para oír o notar vibrar la cápsula. Aspirar hasta que los pulmones estén llenos; después mantener la respiración durante unos momentos y, al mismo tiempo, retirar el HandiHaler de la boca. Continuar respirando normalmente. Repetir los pasos 6 y 7 una vez más; esto vaciará la cápsula completamente. 8) Abrir la boquilla otra vez. Sacar la cápsula utilizada y tirarla. Cerrar la boquilla y el capuchón protector para guardar el dispositivo HandiHaler. **Limpieza del HandiHaler** Limpiar el HandiHaler una vez al mes. Abrir el capuchón protector y la boquilla. Después abrir la base levantando el botón perforador. Enjuagar todo el inhalador con agua caliente para eliminar todo el polvo. Secar bien el HandiHaler, eliminando el exceso de agua con una toallita de papel y dejando secar posteriormente al aire, dejando abiertos el capuchón protector, la boquilla y la base. Debido a que tarda 24 horas en secarse al aire, se debe limpiar justo después de utilizarlo y así estará preparado para la próxima utilización. En caso necesario, el exterior de la boquilla se puede limpiar con un pañuelo de papel húmedo pero no mojado. **Manejo del blíster A.** Separar las tiras del blíster rasgando por la línea de puntos. B. Desprender la lámina de aluminio (sólo inmediatamente antes de usar) levantando la lengüeta, hasta que sea completamente visible una cápsula. Si accidentalmente otra cápsula queda expuesta al aire no debe utilizarse. C. Extraer la cápsula. La cantidad de polvo contenido en las cápsulas de SPIRIVA® es pequeña por lo que la cápsula está parcialmente llena. **Poblaciones especiales:** Los pacientes geriátricos pueden utilizar el bromuro de tiotropio a la dosis recomendada. Los pacientes con insuficiencia renal pueden utilizar el bromuro de tiotropio a la dosis recomendada. En pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (aclaramiento de creatinina \leq 50 ml/min) ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo) Los pacientes con insuficiencia hepática pueden utilizar el bromuro de tiotropio a la dosis recomendada. Pacientes pediátricos: No se ha establecido la seguridad y eficacia del polvo para inhalación de bromuro de tiotropio en pacientes pediátricos y, por tanto, no debe utilizarse en pacientes menores de 18 años. **4.3 Contraindicaciones** El polvo para inhalación de bromuro de tiotropio está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al bromuro de tiotropio, a la atropina o sus derivados, p. ej. ipratropio u oxitropio, o al excipiente lactosa monohidrato que contiene proteínas de la leche. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo** El bromuro de tiotropio, como broncodilatador de mantenimiento de administración una vez al día, no debería ser utilizado para el tratamiento inicial de los episodios agudos de broncoespasmo, es decir, como tratamiento de rescate. Después de la administración de bromuro de tiotropio, polvo para inhalación, pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad inmediata. Dada su actividad anticolinérgica, el bromuro de tiotropio debe utilizarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, hiperplasia prostática u obstrucción del cuello de la vejiga. (Ver sección 4.8 Reacciones adversas) Los medicamentos inhalados pueden provocar broncoespasmo inducido por la inhalación. En pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (aclaramiento de creatinina \leq 50 ml/min), el bromuro de tiotropio sólo debe utilizarse si el beneficio esperado supera el riesgo potencial, ya que la concentración plasmática aumenta cuando la función renal está disminuida. No existe experiencia a largo plazo en pacientes con insuficiencia renal grave. Debe advertirse a los pacientes que eviten la introducción del polvo del medicamento en los ojos. Se les debe indicar que ello puede provocar o empeorar un glaucoma de ángulo estrecho, dolor o molestia ocular, visión borrosa transitoria, halos visuales o imágenes coloreadas, junto con enrojecimiento ocular por congestión de la conjuntiva y edema de la córnea. Si aparece cualquier combinación de estos síntomas oculares, los pacientes deben interrumpir el uso de bromuro de tiotropio y consultar inmediatamente un especialista. La sequedad de boca, observada con el tratamiento anticolinérgico, a largo plazo puede asociarse con caries dental. El bromuro de tiotropio no debe utilizarse con una frecuencia superior a una vez al día (ver sección 4.9 Sobredosis). Las cápsulas de SPIRIVA® contienen 5,5 mg de lactosa monohidrato. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción** Aunque no se han llevado a cabo estudios formales de interacción con otros fármacos, el polvo para inhalación de bromuro de tiotropio ha sido utilizado conjuntamente con otros medicamentos sin evidencia clínica de interacciones. Estos fármacos incluyen los broncodilatadores simpaticomiméticos, metilxantinas y corticoides orales e inhalados, utilizados habitualmente para el tratamiento de la EPOC. La administración simultánea de bromuro de tiotropio con otros medicamentos que contienen anticolinérgicos no ha sido estudiada y, por tanto, no se recomienda. **4.6 Embarazo y lactancia** No se dispone de datos clínicos documentados para el bromuro de tiotropio en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva asociada a toxicidad materna. Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Por lo tanto, SPIRIVA® debería utilizarse durante el embarazo sólo cuando esté claramente indicado. Se desconoce si el bromuro de tiotropio se excreta en la leche materna. Aunque los estudios en roedores muestran que la excreción del bromuro de tiotropio en la leche materna es en pequeña cantidad, no se recomienda usar SPIRIVA® durante la lactancia. El bromuro de tiotropio es un compuesto de acción prolongada. La decisión en cuanto a continuar/suspender la lactancia o continuar/suspender el tratamiento con SPIRIVA® debe tomarse considerando el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con SPIRIVA® para la mujer. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas** No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. La aparición de mareos, visión borrosa o cefalea pueden influir en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. **4.8 Reacciones adversas a) Descripción general:** Muchas de las reacciones adversas listadas pueden atribuirse a las propiedades anticolinérgicas de SPIRIVA®. En estudios clínicos controlados, la reacción adversa observada con mayor frecuencia fue la sequedad de boca en, aproximadamente, un 3% de los pacientes. **b) Tabla de reacciones adversas:** Las frecuencias asignadas a las reacciones adversas que se listan a continuación se basan en las tasas de incidencia bruta de las reacciones adversas (es decir, acontecimientos atribuidos por los investigadores a tiotropio) observadas en el grupo tratado con tiotropio (5.437 pacientes) obtenidas de un conjunto de 19 ensayos clínicos controlados con placebo, con períodos de tratamiento de 4 semanas a un año. Término preferente MedDRA: - Frecuencia: - Trastornos del sistema nervioso (Mareo/ Poco frecuente, Cefalea/ Poco frecuente, Alteraciones del gusto/ Poco frecuente); - Trastornos oculares (Visión borrosa/Rara, Aumento de la presión intraocular/Rara, Glaucoma/ No conocida*); - Trastornos cardíacos (Taquicardia/Rara, Palpitaciones/Rara, Taquicardia supraventricular/ No conocida*); - Fibrilación auricular/ No conocida*); - Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos (Broncoespasmo/Poco frecuente, Tos/ Poco frecuente, Faringitis e irritación local/ Poco frecuente, Disfonía/ Poco frecuente, Epistaxis/Rara, Sinusitis/No conocida*); - Trastornos gastrointestinales (Sequedad de boca/Frecuente, Candidiasis oral/Poco frecuente, Náusea/Poco frecuente, Reflujo gastroesofágico/Rara, Estreñimiento/Rara, Caries dental/No conocida*, Disfagia/No conocida*, Obstrucción intestinal, incluyendo íleo parálitico/No conocida*); - Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo, trastornos del sistema inmunológico (Exantema/Rara, Urticaria/Rara, Prurito/Rara, Otra hipersensibilidad (incluyendo reacciones inmediatas)/Rara, Edema angioneurótico/ No conocida*); - Trastornos renales y urinarios (Disuria/Rara, Retención de orina/Rara, Infección del tracto urinario/Rara). 1muy frecuente > 1/10; frecuente > 1/100, < 1/10; poco frecuente > 1/1.000, < 1/100, rara > 1/10.000, < 1/1.000, de acuerdo con la convención de frecuencia. *ningún acontecimiento fue atribuido a tiotropio por los investigadores de los estudios en los que 5.437 pacientes fueron tratados con tiotropio; sin embargo, los acontecimientos se consideran reacciones adversas asociadas a tiotropio. **c) Información relativa a las reacciones adversas individuales graves y/o que ocurren con frecuencia:** La reacción adversa de tipo anticolinérgico descrita con mayor frecuencia por los pacientes con EPOC fue la sequedad de boca. Ésta fue leve en la mayoría de los casos. En general, se inició entre la tercera y la quinta semana. Normalmente, la sequedad de boca desapareció mientras los pacientes seguían en tratamiento con bromuro de tiotropio. La sequedad de boca provocó el abandono de los estudios de un año de duración en 3

de los 906 pacientes (0,3 % de los pacientes tratados). Reacciones adversas graves relacionadas con los efectos anticolinérgicos incluyen estreñimiento y obstrucción intestinal, incluyendo íleo paralítico así como retención de orina aunque ninguna fue atribuida a tiotropio en el grupo de 5.437 pacientes tratados con tiotropio en un conjunto de ensayos clínicos controlados. **d) Reacciones adversas de clase farmacológica:** Varios sistemas orgánicos y funciones están bajo el control del sistema nervioso parasimpático y pueden, por tanto, verse afectados por los agentes anticolinérgicos. Las posibles reacciones adversas atribuibles a los efectos anticolinérgicos sistémicos incluyen sequedad de boca, sequedad de garganta, aumento de la frecuencia cardíaca, visión borrosa, aumento de la presión intraocular, glaucoma, dificultad en la micción, retención de orina y estreñimiento. La retención urinaria normalmente se observó en varones ancianos y con factores predisponentes (p. ej. hiperplasia de próstata). Como todos los tratamientos inhalados, tiotropio puede causar broncoespasmo inducido por inhalación. Además, en los pacientes que recibían bromuro de tiotropio se observaron fenómenos irritativos locales de las vías aéreas superiores. Con la edad puede aumentar la incidencia de sequedad de boca y estreñimiento. **4.9 Sobre dosis:** Las dosis elevadas de bromuro de tiotropio pueden provocar la aparición de signos y síntomas anticolinérgicos. No obstante, después de la administración de una dosis única inhalada de hasta 340 µg de bromuro de tiotropio en voluntarios sanos, no se observaron efectos adversos anticolinérgicos sistémicos. Adicionalmente, después de la administración de dosis de hasta 170 µg de bromuro de tiotropio durante 7 días a voluntarios sanos, no se observaron efectos adversos relevantes aparte de la sequedad de boca. En un estudio de dosis múltiple llevado a cabo en pacientes con EPOC, con una dosis diaria máxima de 43 µg de bromuro de tiotropio durante un período de cuatro semanas, no se observaron reacciones adversas significativas. La intoxicación aguda por ingestión oral accidental de cápsulas de bromuro de tiotropio es poco probable, debido a su baja biodisponibilidad oral. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:** (Ver ficha técnica completa). **6. DATOS FARMACÉUTICOS** 6.1 Lista de excipientes Lactosa monohidrato (conteniendo proteínas de la leche) 6.2 Incompatibilidades No procede. 6.3 Período de validez 2 años. Después de la primera apertura del blíster: 9 días. Desechar el dispositivo HandiHaler 12 meses después de la primera utilización. 6.4 Precauciones especiales de conservación No conservar a temperatura superior a 25 °C. No congelar. 6.5 Naturaleza y contenido del envase Tiras blister de aluminio / PVC / aluminio que contienen 10 cápsulas. El HandiHaler es un dispositivo de inhalación de dosis única compuesto de materiales plásticos (ABS) y acero inoxidable. Tamaño de envases y dispositivos disponibles: • Envase con 30 cápsulas (3 tiras blister) • Envase con 60 cápsulas (6 tiras blister) • Envase con 90 cápsulas (9 tiras blister) • Envase con un dispositivo HandiHaler • Envase con un dispositivo HandiHaler y 10 cápsulas (1 tira blister) • Envase con un dispositivo HandiHaler y 30 cápsulas (3 tiras blister) • Envase clínico: caja que contiene 5 envases con 30 cápsulas más un dispositivo HandiHaler • Envase clínico: caja que contiene 5 envases con 60 cápsulas Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. 6.6 Precauciones especiales de eliminación Ninguna especial. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas legales. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** Boehringer Ingelheim International GmbH Binger Strasse 173 D-55216 Ingelheim am Rhein Alemania **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** 64.796 **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN / RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN** Fecha de la primera autorización: 23/mayo/2002 Fecha de la renovación de la autorización: 4/noviembre/2006. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO** Junio 2009. **11. PRESENTACIÓN Y PVP.** Envase con un dispositivo HandiHaler y 30 cápsulas. PVP IVA: 52,76 €. **12. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:** Con receta médica. Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. Especialidad de aportación reducida.

1
única
inhalación
diaria

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Spiriva Respimat 2,5 microgramos, solución para inhalación. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA** La dosis liberada es de 2,5 microgramos de tiotropio por pulsación (una dosis son 2 pulsaciones) y es equivalente a 3,124 microgramos de bromuro de tiotropio monohidrato. La dosis liberada es la dosis disponible para el paciente después de pasar por la boquilla. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA** Solución para inhalación. Solución para inhalación transparente, incolora. **4. DATOS CLÍNICOS** **4.1 Indicaciones terapéuticas** El tiotropio está indicado como tratamiento broncodilatador de mantenimiento para aliviar los síntomas en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). **4.2 Posología y forma de administración** Este medicamento es únicamente para uso por vía inhalatoria. El cartucho sólo puede introducirse y utilizarse con el inhalador Respimat (ver 4.2). Una dosis son dos pulsaciones del inhalador Respimat. La dosis recomendada para adultos es de 5 microgramos de tiotropio administrados en dos pulsaciones del inhalador Respimat una vez al día y a la misma hora. No debe superarse la dosis recomendada. Poblaciones especiales: Los pacientes geriátricos pueden utilizar el bromuro de tiotropio a la dosis recomendada. Los pacientes con insuficiencia renal pueden utilizar el bromuro de tiotropio a la dosis recomendada. En pacientes con insuficiencia de moderada a grave (aclaramiento de creatinina < 50 ml/min) ver 4.4 y 5.2. Los pacientes con insuficiencia hepática pueden utilizar el bromuro de tiotropio a la dosis recomendada (ver 5.2). Pacientes pediátricos: Spiriva Respimat no está recomendado para uso en niños y adolescentes menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia (ver 5.1 y 5.2). Para asegurar la correcta administración del medicamento, el paciente debe ser instruido por un médico u otros profesionales sanitarios en cómo usar el inhalador. **Instrucciones de uso y manipulación para el paciente** El inhalador Spiriva Respimat está compuesto por: tapa, boquilla, válvula de aire, botón de liberación de dosis, cierre de seguridad, base transparente, elemento perforador, indicador de dosis y cartucho. **Inhalador Spiriva Respimat y cartucho Spiriva Respimat** Introducción del cartucho y preparación para su utilización Antes de la primera utilización son necesarios los pasos del 1 al 6: 1 Con la tapa verde cerrada, presionar el cierre de seguridad y retirar la base transparente. 2 Sacar el cartucho de la caja. Empujar el extremo estrecho del cartucho dentro del inhalador hasta que haga clic. El cartucho debe empujarse suavemente contra una superficie firme para asegurar que se ha introducido completamente. No sacar el cartucho una vez se ha introducido en el inhalador. 3 Colocar nuevamente la base transparente. No volver a retirar la base transparente. **Preparación del inhalador Spiriva Respimat para la primera utilización** 4 Sujetar el inhalador Spiriva Respimat en posición vertical, con la tapa verde cerrada. Girar la base en la dirección de las flechas rojas de la etiqueta hasta que haga clic (media vuelta). 5 Abrir completamente la tapa verde. 6 Dirigir el inhalador Spiriva Respimat hacia el suelo. Presionar el botón de liberación de dosis. Cerrar la tapa verde. **Repetir los pasos 4, 5 y 6 hasta observar una nube. Después, repetir los pasos 4, 5 y 6 tres veces más para asegurar que el inhalador está listo para ser utilizado. Ahora su inhalador Spiriva Respimat está listo para ser utilizado.** Estos pasos no afectan al número de dosis disponibles. Después de la preparación, su inhalador Spiriva Respimat podrá liberar 60 pulsaciones (30 dosis). **Utilización del inhalador Spiriva Respimat** Necesitará usar este inhalador SÓLO UNA VEZ AL DÍA. Cada vez que lo use, realice DOS PULSACIONES. I Sujetar el inhalador Spiriva Respimat en posición vertical, con la tapa verde cerrada, para evitar la liberación accidental de dosis. Girar la base en la dirección de las flechas rojas de la etiqueta hasta que haga clic (media vuelta). II Abrir completamente la tapa verde. Espirar lenta y profundamente, luego cerrar los labios alrededor del final de la boquilla sin cubrir las válvulas de aire. Dirigir el inhalador Spiriva Respimat hacia la parte posterior de la garganta. Presionar el botón de liberación de dosis mientras inspira lenta y profundamente a través de la boca y continuar inspirando lentamente tanto tiempo como pueda. Mantener la respiración durante 10 segundos o hasta que le sea posible. III Repetir los pasos I y II para completar la dosis. **Necesitará usar este inhalador SÓLO UNA VEZ AL DÍA. Cierre la tapa verde hasta que vuelva a utilizar su inhalador Spiriva Respimat.** Si no ha utilizado el inhalador Spiriva Respimat durante más de 7 días, libere una pulsación hacia el suelo. Si no ha utilizado el inhalador Spiriva Respimat durante más de 21 días, repita los pasos del 4 al 6 hasta que observe una nube. Entonces repita los pasos del 4 al 6 tres veces más. **Cuándo cambiar el inhalador Spiriva Respimat** El inhalador Spiriva Respimat contiene 60 pulsaciones (30 dosis). El indicador de dosis marca, aproximadamente, cuánta medicación queda. Cuando el indicador alcance la zona roja de la escala, aproximadamente queda medicación para 7 días (14 pulsaciones). En este momento necesita una nueva receta médica de Spiriva Respimat. Una vez el indicador de dosis ha alcanzado el final de la zona roja (es decir, se han utilizado las 30 dosis), el inhalador Spiriva Respimat está vacío y se bloquea automáticamente. En este punto la base ya no puede girarse más. Como máximo, tres meses después de haber sido utilizado, el inhalador Spiriva Respimat debe desecharse aunque no haya sido utilizado todo el medicamento. **Cómo mantener el inhalador** Limpiar la boquilla incluyendo la parte metálica que se encuentra dentro de la misma, sólo con un trapo húmedo o un pañuelo, al menos una vez a la semana. Cualquier pequeña decoloración de la boquilla no afecta el funcionamiento del inhalador Spiriva Respimat. Si es necesario, limpiar con un trapo húmedo la parte exterior del inhalador Spiriva Respimat. **4.3 Contraindicaciones** Spiriva Respimat está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al bromuro de tiotropio, a la atropina o a sus derivados, p.ej. ipratropio u oxitropio, o a cualquiera de los excipientes (ver 6.1). **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo** El bromuro de tiotropio, como broncodilatador de mantenimiento de administración una vez al día, no debe ser utilizado para el tratamiento inicial de los episodios agudos de broncoespasmo, es decir, como tratamiento de rescate. Después de la administración de bromuro de tiotropio, solución para inhalación, pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad inmediata. De acuerdo con su actividad anticolinérgica, el bromuro de tiotropio debe utilizarse con precaución en pacientes con

glaucoma de ángulo estrecho, hiperplasia prostática u obstrucción del cuello de la vejiga. Los medicamentos inhalados pueden provocar broncoespasmo inducido por la inhalación. Spiriva® RespiMat® debe utilizarse con precaución en pacientes con trastornos del ritmo cardíaco conocidos (ver 5.1.). En pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (aclaramiento de creatinina < 50 ml/min), el bromuro de tiotropio sólo debe utilizarse si el beneficio esperado supera el riesgo potencial, ya que la concentración plasmática aumenta cuando la función renal está disminuida. No existe experiencia a largo plazo en pacientes con insuficiencia renal grave (ver 5.2). Debe advertirse a los pacientes que eviten la introducción de la pulsación en los ojos. Se les debe indicar que ello puede provocar o empeorar un glaucoma de ángulo estrecho, dolor o molestia ocular, visión borrosa transitoria, halos visuales o imágenes coloreadas, junto con enrojecimiento ocular por congestión de la conjuntiva y edema de la córnea. Si se desarrolla alguna combinación de estos síntomas oculares, los pacientes deben interrumpir el uso de bromuro de tiotropio y consultar inmediatamente a un especialista. La sequedad de boca, observada con el tratamiento anticolinérgico, a largo plazo puede asociarse con caries dental. El bromuro de tiotropio no debe utilizarse con una frecuencia superior a una vez al día (ver 4.9). **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción** Aunque no se han llevado a cabo estudios formales de interacción con otros fármacos, el bromuro de tiotropio ha sido utilizado conjuntamente con otros medicamentos habitualmente utilizados en el tratamiento de la EPOC, incluyendo broncodilatadores simpaticomiméticos, metilxantinas y corticoides orales e inhalados sin evidencia clínica de interacciones. La administración simultánea de bromuro de tiotropio con otros medicamentos conteniendo anticolinérgicos no se ha estudiado y por lo tanto, no se recomienda. **4.6 Embarazo y lactancia** No se dispone de datos clínicos sobre la exposición al bromuro de tiotropio durante el embarazo. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva asociada a toxicidad materna (ver 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Spiriva RespiMat debería utilizarse durante el embarazo sólo cuando esté claramente indicado. Se desconoce si el bromuro de tiotropio se excreta en la leche materna. A pesar de que los estudios en roedores muestran que el bromuro de tiotropio se excreta sólo en pequeñas cantidades en la leche materna, el uso de Spiriva RespiMat no se recomienda durante la lactancia. El bromuro de tiotropio es un compuesto de acción prolongada. La decisión en cuanto a continuar/suspender la lactancia o continuar/suspender el tratamiento con Spiriva RespiMat debe tomarse considerando el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con Spiriva RespiMat para la mujer. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas** No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. La aparición de mareo o visión borrosa puede influir la capacidad para conducir y utilizar maquinaria. **4.8 Reacciones adversas a) Descripción general** Muchas de las reacciones adversas listadas pueden atribuirse a las propiedades anticolinérgicas del bromuro de tiotropio. **b) Tabla de reacciones adversas según la terminología MedDRA** Las frecuencias asignadas a las reacciones adversas listadas a continuación se basan en porcentajes de incidencia bruta de reacciones adversas al fármaco (es decir, acontecimientos atribuidos a tiotropio) observadas en el grupo de tiotropio (2.802 pacientes) recopiladas de 5 ensayos clínicos controlados con placebo con períodos de tratamiento en un rango desde 12 semanas a 1 año. Las reacciones adversas han sido ordenadas según sus frecuencias utilizando la siguiente clasificación: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). **Clasificación por órganos y sistemas/Término preferente MedDRA Frecuencia Trastornos del metabolismo y de la nutrición** (Deshidratación/ No conocida); **Trastornos del sistema nervioso** (Mareos/ Poco frecuente, Cefalea/Poco frecuente, Insomnio/No conocida); **Trastornos oculares** (Glaucoma/ Rara, Aumento de la presión intraocular/ Rara, Visión borrosa/ Rara); **Trastornos cardíacos** (Fibrilación auricular/Poco frecuente, Palpitaciones/Poco frecuente, Taquicardia supraventricular/ Poco frecuente, Taquicardia/ Poco frecuente); **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos** (Tos/ Poco frecuente, Epistaxis/Poco frecuente, Faringitis/Poco frecuente, Disfonía/Poco frecuente, Broncoespasmo/Rara, Laringitis/Rara, Sinusitis/No conocida); **Trastornos gastrointestinales** (Sequedad de boca/Frecuente, Estreñimiento/ Poco frecuente, Candidiasis orofaríngea/Poco frecuente, Disfagia/Poco frecuente, Reflujo gastroesofágico/ Rara, Caries dental/Rara, Gingivitis/ Rara, Glositis/ Rara, Estomatitis/ Rara, Obstrucción intestinal, incluyendo íleo paralítico/ No conocida*, Náuseas/ No conocida*); **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo, trastornos del sistema inmunológico** (Erupción/Poco frecuente, Prurito/Poco frecuente, Edema angioneurótico/Rara, Urticaria/ Rara, Infección de la piel/úlceras de la piel/ Rara, Piel seca/Rara, Hipersensibilidad (incluyendo reacciones inmediatas) No conocida*); **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo** (Tumefacción en articulación/ No conocida*); **Trastornos renales y urinarios** (Retención urinaria/ Poco frecuente, Disuria/Poco frecuente, Infección del tracto urinario/ Rara). *frecuencia desconocida, no se observó reacción adversa al fármaco en 2.802 pacientes. **c) Información relativa a las reacciones adversas individuales graves y/o que ocurren con frecuencia** Las reacciones adversas observadas frecuentemente en ensayos clínicos controlados fueron las reacciones adversas de los anticolinérgicos, tales como la sequedad de boca que ocurre en aproximadamente el 3,2 % de los pacientes. En cinco ensayos clínicos, la sequedad de boca provocó el abandono de los estudios en 3 de los 2.802 pacientes tratados con tiotropio (0,1 %). Reacciones adversas graves relacionadas con efectos anticolinérgicos incluyen glaucoma, estreñimiento, obstrucción intestinal incluyendo íleo paralítico y retención urinaria. **Información adicional para grupos de pacientes especiales** Puede darse un incremento de los efectos anticolinérgicos al aumentar la edad. **4.9 Sobre dosis** Dosis elevadas de bromuro de tiotropio pueden provocar la aparición de signos y síntomas anticolinérgicos. No obstante, después de la administración de una dosis única inhalada de hasta 340 microgramos de bromuro de tiotropio en voluntarios sanos, no se observaron efectos adversos anticolinérgicos sistémicos. Adicionalmente, no se han observado reacciones adversas relevantes, a parte de sequedad de boca/garganta y sequedad de la mucosa nasal, en voluntarios sanos que recibieron hasta 40 microgramos de solución de tiotropio para inhalación durante 14 días, con la excepción de una reducción pronunciada del flujo salivar a partir del séptimo día. No se observaron reacciones adversas significativas en 4 estudios a largo plazo llevados a cabo en pacientes con EPOC con una dosis diaria de 10 microgramos de solución de tiotropio para inhalación durante 4-48 semanas. La intoxicación aguda por ingestión oral accidental de solución para inhalación de tiotropio del cartucho es poco probable, debido a su baja biodisponibilidad oral. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS (Ver ficha técnica completa).** **6. DATOS FARMACÉUTICOS 6.1 Lista de excipientes** Cloruro de benzalconio, edetato disódico, agua purificada, ácido clorhídrico 3,6 % (para ajuste de pH) **6.2 Incompatibilidades** No procede. **6.3 Período de validez** 3 años. Período de validez en uso: 3 meses **6.4 Precauciones especiales de conservación** No congelar. **6.5 Naturaleza y contenido del envase** Tipo de envase y material en contacto con el medicamento: Solución contenida en un cartucho de polietileno/polipropileno con un tapón de polipropileno con un anillo de sellado de silicona integrado. El cartucho está incluido en un cilindro de aluminio. Tamaño de envases y dispositivos disponibles: Envase individual: 1 inhalador RespiMat y 1 cartucho que proporciona 60 pulsaciones (30 dosis). Envase doble: 2 envases individuales, cada uno contiene 1 inhalador RespiMat y 1 cartucho que proporciona 60 pulsaciones (30 dosis). Envase triple: 3 envases individuales, cada uno contiene 1 inhalador RespiMat y 1 cartucho que proporciona 60 pulsaciones (30 dosis). Envase de ocho: 8 envases individuales, cada uno contiene 1 inhalador RespiMat y 1 cartucho que proporciona 60 pulsaciones (30 dosis). Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación** La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizarán de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** Boehringer Ingelheim International GmbH Binger Strasse 173 D-55216 Ingelheim am Rhein Alemania **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** 69.589 **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN / RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN** Febrero 2008 **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO** Agosto 2010. **11. PRESENTACION Y PVP.** Envase con un inhalador RespiMat y un cartucho que proporciona 60 pulsaciones (30 dosis). PVP IVA: 52,76 €. **12. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Con receta médica. Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. Medicamento de aportación reducida.

Bibliografía: 1. Tashkin DP, Celli B, Senn S et al, on behalf of the UPLIFT® (Understanding Potential Long-term Impacts on Function with Tiotropium) study investigators. A 4 year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2008; 359: 1.543-1.554. 2. IMS Health 2008. 3. Decramer M, Celli B, Kesten S, Lystig T, Mehra S, Tashkin DP, on behalf of the UPLIFT® investigators. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT®): a prespecified end subgroup analysis* is of a randomised controlled trial. Lancet 27 agosto 2009 [epub ahead of print]. 4. Maltais F, Hamilton A, Marciniuk D et al. Improvements in symptom-limited exercise performance over 8 h with once-daily tiotropium in patients with COPD. Chest 2005; 128: 1.168-1.178. 5. Ficha técnica de Spiriva® RespiMat®.

SPIRIVA® ha sido desarrollado por Boehringer Ingelheim y se co-promociona conjuntamente por Boehringer Ingelheim y Pfizer.

SPIRIVA® – el tratamiento de mantenimiento de la EPOC más prescrito en el mundo¹

Ayude antes a sus pacientes a:

respirar mejor:

Mejorías significativas en el FEV₁, en comparación con el grupo control^{2,3}

vivir con menos exacerbaciones

Retraso significativo de la primera exacerbación^{2,3}

seguir disfrutando de sus vidas

Mejorías significativas y clínicamente relevantes en la calidad de vida respecto al grupo control^{2,3}

mantener un estilo de vida activo

Mejorías significativas en la tolerancia al ejercicio respecto al grupo control⁴



Con la **flexibilidad** que SPIRIVA® le ofrece en sus **2 presentaciones**.



SPIRIVA®
1 inhalación al día



SPIRIVA® RESPIMAT®
1 vez al día
2 pulsaciones⁵



SINERGIA EPOC



Boehringer
Ingelheim

