

# **INFECCIONES RESPIRATORIAS INFERIORES EN ADULTOS. I**

**Enero 2020**

## **Autores:**

Mercedes Ramírez Arcos, FEA Microbiología, Hospital San Juan de Dios del Aljarafe (**coordinadora de capítulo**)

Fernando Martín Grutmancher. Facultativo Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.

Sonia Anaya Ordóñez, Farmacéutica de Atención Primaria, UGC Farmacia Granada Intercentros.

Cinta Olmedo Rivas, FEA Neumología, Hospital San Juan de Dios del Aljarafe

Miguel Solís de Dios, Facultativo Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria, Distrito Sanitario Aljarafe-Sevilla Norte.

Raúl García Estepa, Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

Juan Máximo Molina Linde, Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

## **Revisores externos:**

Josep María Cots, Facultativo Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria, Barcelona (SEMFYC)

Carles Llor, Facultativo Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria, Barcelona (SEMFYC)

Josep Anton Capdevilla Morell, Facultativo Especialista en Medicina Interna (SEMI)

Andrés Martín Aspas, UGC Medicina Interna-Enfermedades Infecciosas del H.U. Puerta del Mar, Cádiz (por Comité PIRASOA, SEIMC).

Francisca María Guerrero Sánchez, UGC de Medicina Interna-Enfermedades Infecciosas del H.U. Puerta del Mar, Cádiz

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA)

# INFECCIONES RESPIRATORIAS INFERIORES EN ADULTOS. I

Mercedes Ramírez Arcos, Fernando Martín Grutmancher, Cinta Olmedo Rivas, Sonia Anaya Ordóñez, Miguel Solís de Dios, Raúl García, Estepa, Juan Máximo Molina Linde

## INTRODUCCIÓN

Las infecciones del tracto respiratorio inferior se sitúan entre las más frecuentes dentro del conjunto de las infecciones, tanto entre las adquiridas en el ambiente comunitario como en el medio nosocomial. Este conjunto de infecciones constituyen uno de los principales motivos de consulta y la primera causa de prescripción de antimicrobianos<sup>1</sup>. Sus posibilidades de presentación son amplias, abarcando desde procesos banales hasta otros potencialmente mortales.

En Atención Primaria las infecciones del tracto respiratorio inferior suponen un cuarto de las infecciones respiratorias<sup>3</sup>. En los Servicios de Urgencia la prevalencia se estima en un 3%, con una distribución estacional (40% de los casos entre enero y marzo), siendo la mayor causa de hospitalario debido a procesos respiratorios.

Las situaciones que se van a abordar en los capítulos sobre infecciones respiratorias inferiores en adultos son:

- Bronquitis aguda
- Bronquiectasias sobreinfectadas
- Exacerbación de enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- Neumonía aguda de la comunidad.

## 1. BRONQUITIS AGUDA EN ADULTOS

La bronquitis aguda se define como la inflamación de la membrana mucosa del bronquio. Suele ser un proceso autolimitado y el uso rutinario de antibióticos no está indicado<sup>9</sup>. La purulencia del esputo **no** es indicación de tratamiento antibiótico en un paciente previamente sano sin signos torácicos focales a la exploración<sup>9</sup>. La **actitud expectante** y la **prescripción diferida** son buenas opciones para limitar la utilización inadecuada de antimicrobianos en esta situación<sup>11</sup>.

La causa de la bronquitis aguda puede ser tanto de origen infeccioso como no infeccioso (contaminantes aéreos, tóxicos etc), la cual desencadena un cambio epitelial que origina una respuesta inflamatoria en la vía aérea con hiperreactividad bronquial y aumento en la producción de moco.



					<p>Se recomienda el aislamiento respiratorio de los casos sospechosos que no reciban tratamiento, durante 21 días desde la aparición de la tos paroxística o hasta que la tos desaparezca.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Se recogerá a todos los casos muestras de suero y de exudado faríngeo para la confirmación diagnóstica</li> </ul>
--	--	--	--	--	---

**OBSERVACIONES:**

\* **Criterio diagnóstico:**

El síntoma más común de la bronquitis aguda es la tos aguda, al principio seca y, después, productiva, que empeora por la noche. La duración de la tos puede persistir varias semanas<sup>9</sup>. Es un proceso de etiología vírica en 95% de los casos, autolimitado. No suele requerir el uso de antibióticos<sup>9</sup>.

Realizar una valoración de la historia clínica y un examen físico para realizar un diagnóstico diferencial<sup>9</sup>. Si la historia y los hallazgos clínicos son compatibles con bronquitis aguda, no se recomienda la realización de radiografía, ni analíticas, ni la determinación de PCR ya que los hallazgos no tienen consecuencias para el tratamiento<sup>9</sup>. Cuando no es posible llegar a un diagnóstico clínico, la realización de un test rápido de determinación de la Proteína C Reactiva (PCR) podría resolver situaciones de incertidumbre (aunque por el momento, no se dispone de la técnica de diagnóstico rápido en nuestro ámbito).

& **Abordaje farmacológico de la bronquitis aguda:**

Si no hay signos de alarma o comorbilidades, no están indicados los antibióticos ni en presencia de esputo purulento<sup>9</sup>. La purulencia forma parte de la historia natural de la bronquitis y **su presencia no implica sobreinfección bacteriana** en pacientes sin enfermedad pulmonar crónica.

Se indica tratamiento sintomático: **paracetamol** (650 mg) (GR A) o antiinflamatorios no esteroideos (**ibuprofeno**, 400 mg cada 8 horas) (GR A).<sup>9</sup>

No está indicado el uso de:

- **mucolíticos** ya que no han mostrado beneficios (GR A)<sup>9, 16</sup>
- **antitusígenos**, aunque éstos últimos podrían mejorar el descanso nocturno (GR A)<sup>9, 16</sup>
- sprays o gotas nasales **descongestionantes** ya que aunque mejoran los síntomas a corto plazo, no mantienen la eficacia tras 7 días de tratamiento y además pueden producir rinitis atrófica (GR A)<sup>9, 16</sup>
- **antihistamínicos, broncodilatadores y corticoides inhalados** (GR A)<sup>16</sup>

Existe evidencia inconsistente sobre la eficacia de:

- enjuagues nasales/plulverizaciones con **soluciones salinas** o inhalación de **vapor**<sup>9</sup>.
- consumo regular de **zinc**. Además de sus efectos adversos, no se ha establecido su dosis y duración de tratamiento óptimas<sup>9</sup>
- El consumo crónico de **vitamina C** no tiene efecto en la frecuencia de bronquitis aguda<sup>9</sup>.

§ **Signos de alarma de infección grave:** disnea, taquipnea, dolor torácico, hemoptisis, un empeoramiento del estado general muy severo, cambios en signos vitales (fiebre alta, taquicardia, hipotensión arterial) en pacientes con enfermedad crónica de base (EPOC, insuficiencia cardíaca, diabetes insulino-dependiente, inmunodeprimidos, etc).<sup>9, 16</sup>

β La justificación del uso de antibióticos en estos pacientes sería la de evitar la posible evolución a neumonía<sup>9</sup>. Deben sopesarse los posibles beneficios del uso de antibióticos ya que estos deben ser superiores a los efectos adversos y compensar el aumento del riesgo de resistencias bacterianas.<sup>16</sup>

£ Si estuvieran contraindicados los macrólidos, otra opción serían las fluorquinolonas: **levofloxacino** oral, 500 mg cada 24 horas, 5 días.<sup>16</sup>

# Según el Protocolo de Vigilancia y Alerta de Tos Ferina de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica<sup>13</sup> se considera:

- **Criterios con sospecha de infección por B. pertussis:** persona que presenta tos durante, al menos, dos semanas CON, al menos, uno de estos tres criterios

clínicos:

Tos paroxística

Estridor inspiratorio.

Vómitos provocados por la tos.

- **Caso probable:** persona que cumple los criterios clínicos y tiene vínculo epidemiológico con un caso confirmado.
- **Caso confirmado:** persona que cumple los criterios clínicos y de laboratorio (aislamiento de *B. pertussis* en una muestra clínica, detección del ácido nucleico en una muestra clínica, respuesta de anticuerpos específicos de *B. pertussis*)

Se revisará el estado de vacunación de los casos y, una vez que se haya recuperado clínicamente, se actualizará la vacunación según el calendario vigente<sup>13</sup>. La vacunación no tiene efecto en el curso de la enfermedad.<sup>13</sup>

#### ▼ NOTAS DE SEGURIDAD

**Macrólidos:** La Agencia Americana del Medicamento (FDA) (Comunicado de Seguridad, 12 de marzo de 2013) advierte que azitromicina puede ocasionar **irregularidades en el ritmo cardíaco** potencialmente fatales. Los **macrólidos** deben ser usados en precaución en los siguientes pacientes: aquellos con factores de riesgo conocidos como prolongación del intervalo QT, niveles sanguíneos bajos de potasio o magnesio, un ritmo cardíaco más lento de lo normal o el uso concomitante de ciertos medicamentos utilizados para tratar las alteraciones en el ritmo cardíaco o arritmias.

**Trimetoprim-sulfametoxazol.** Se debe evitar el uso de trimetoprim-sulfametoxazol en pacientes en tratamiento con fármacos que inhiben el sistema renina angiotensina (IECA y ARA II) por su asociación con un incremento de hospitalización por **hiperpotasemia** y un **aumento del riesgo de muerte súbita** en los primeros 7 días tras el tratamiento<sup>2,5</sup>. Esta asociación también se ha encontrado con el uso concomitante de trimetoprim-sulfametoxazol y espironolactona<sup>3</sup>.

**CRITERIOS DE DERIVACIÓN:** Criterios de gravedad: Obnubilación, taquipnea >35 respiraciones por minuto. Insuficiencia respiratoria atribuible a comorbilidad.

## 2. TRATAMIENTO DE BRONQUIECTASIAS EN FASE ESTABLE Y BRONQUIECTASIAS SOBREENFECTADAS

Las bronquiectasias se consideran dentro del grupo de enfermedades respiratorias crónicas e irreversibles. Se definen como dilataciones bronquiales irreversibles y alteración del epitelio ciliar. No son una enfermedad en sí mismas. Son el resultado final de enfermedades diferentes que tienen puntos de manejo en común. Las técnicas de imagen (TAC) juegan un papel fundamental en el diagnóstico<sup>15</sup>.

Clásicamente, se han diferenciado en:

- Las bronquiectasias debidas a fibrosis quística afectan a una población homogénea de pacientes. Representan un pequeño porcentaje del total de bronquiectasias. Su control se realiza en unidades especializadas.
- Las bronquiectasias no debidas a fibrosis quística afectan a una población heterogénea de pacientes con etiologías muy diferentes.

Su mecanismo fisiopatológico es consecuencia del círculo vicioso patogénico formado por la alteración del aclaramiento mucociliar, la inflamación e infección de la mucosa bronquial, que desarrolla una respuesta inflamatoria que favorece el descenso acelerado de la función pulmonar, el deterioro de la calidad de vida y una mayor morbimortalidad. Dado que es una afección crónica y progresiva, es importante establecer las estrategias de manejo efectivas y aplicarlas lo antes posible.

Además de los criterios clínicos, el tratamiento debe ser guiado por los resultados de cultivos previos y la respuesta anterior a otros ciclos de antibiótico<sup>4</sup>.

*P. aeruginosa* representa el principal problema en estos pacientes ya que se asocia a una difícil erradicación y a un mayor deterioro de la función pulmonar. El tratamiento antibiótico en caso de presencia de *P. aeruginosa* sirve para intentar la erradicación, actuar en la colonización y la infección crónica (mejorando síntomas y disminuyendo la frecuencia de las exacerbaciones) y en el manejo de las reagudizaciones.

#### BRONQUIECTASIAS EN FASE ESTABLE: COLONIZACIÓN Y PROFILAXIS DE EXACERBACIONES

CIRCUNSTANCIA MODIFICADORA	TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO			GR	MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS Y OTRAS MEDIDAS FARMACOLÓGICAS
	ELECCIÓN	GR	ALTERNATIVA		
Profilaxis de agudizaciones de bronquiectasias en fase estable	No indicado de forma generalizada <sup>4,16</sup>	B			<ul style="list-style-type: none"> <li>• Valorar y abordar las posibles causas de las bronquiectasias.</li> <li>• Se recomienda cultivo de esputo, lo que permitirá dirigir el tratamiento durante las reagudizaciones o detectar la flora bacteriana presente<sup>4,16</sup></li> <li>• Indicar ejercicio regular (si no hay contraindicaciones) (GR C)<sup>4</sup></li> <li>• Si no se puede realizar ejercicio, se recomienda rehabilitación pulmonar (GR C)<sup>4</sup></li> <li>• Asegurar una correcta nutrición (GR B)<sup>4</sup></li> <li>• Evitar el tabaco (GR A)<sup>4</sup></li> <li>• Manejo adecuado de las comorbilidades (sinusitis crónica, reflujo gastroesofágico, asma, depresión, etc) (GR B)<sup>4</sup></li> <li>• Vacunación contra la <b>gripe</b> y el <b>neumococo</b> según instrucciones oficiales (GR B)<sup>4</sup></li> </ul>
Colonización bronquial inicial por <i>P. aeruginosa</i> <sup>£</sup> (primer cultivo positivo sin signos de infección)	<b>Ciprofloxacino</b> ▼ oral, 750 mg cada 12 horas, 14-21 días <sup>16</sup>  <b>Levofloxacino</b> ▼ oral, 500 mg cada 12 horas, 14-21 días <sup>16</sup>	A  A	<b>Si tras el tratamiento, el cultivo sigue siendo positivo:</b> Nuevo ciclo de <b>ciprofloxacino</b> ▼ oral, 750 mg cada 12 horas, 14 días <sup>16</sup>  o  Derivación hospitalaria para tratamiento intravenoso y erradicación <sup>4</sup>	A	
Colonización bronquial crónica en pacientes con: - ≥3 agudizaciones/año - ≥2 hospitalizaciones en el último año - deterioro importante de la calidad de vida - fibrosis quística - presencia de <i>P. aeruginosa</i>	Derivación hospitalaria para tratamiento con antibióticos nebulizados <sup>4,16</sup>	D			

#### OBSERVACIONES:

<sup>£</sup>*P. aeruginosa* representa el principal problema en estos pacientes ya que se asocia a una difícil erradicación y a un mayor deterioro de la función pulmonar. Se pueden encontrar varios escenarios:

- **Colonización bronquial:** población bacteriana que no induce respuesta inflamatoria con repercusión clínica. Expectoración mucosa.
  - **colonización inicial:** primer cultivo positivo en fase estable.
  - **colonización intermitente:** cultivos positivos y negativos con al menos 1 mes de diferencia.
  - **colonización crónica:** 3 ó más cultivos positivos en un periodo de 6 meses, en muestras separadas al menos 1 mes.
- **Infección bronquial crónica:** población bacteriana que induce respuesta clínica con repercusión clínica. Expectoración purulenta. Tres o más cultivos positivos en un periodo de 6 meses, en muestras separadas al menos 1 mes.

## NOTAS DE SEGURIDAD

**Fluorquinolonas:** Se recomienda restringir el uso de fluorquinolonas en infecciones no complicadas dado el balance beneficio/riesgo desfavorable:

- Están relacionadas con graves **efectos secundarios discapacitantes y potencialmente permanentes** incluido tendinopatías, afectación muscular y articulaciones, daño neurológico, hipoglucemia y trastornos mentales (Comunicado de Seguridad FDA, 5/12/2016; Comunicado FDA 7/10/2018).
- Las fluoquinolonas deben ser usadas con precaución en pacientes con factores de riesgo para la **prolongación del intervalo QT** (Fluorquinolonas y prolongación del intervalo QT: actualización de la información. Informe mensual sobre medicamentos de uso humano y productos sanitarios, AEMPS, diciembre 2010).
- Se recomienda el uso de **levofloxacin** antes que **moxifloxacin**, dada la posible asociación entre el uso de moxifloxacin con casos de **hepatitis fulminante** y **reacciones cutáneas ampollas** (Nota informativa ref. 2008/4 de la AEMPS). La información disponible sobre toxicidad hepática comparada entre ambas fluorquinolonas es muy limitada. El Sistema Español de Farmacovigilancia (FEDRA) presenta registro de datos de hepatotoxicidad de ambas fluorquinolonas. La Agencia Europea del Medicamento recomienda que, en el tratamiento de la sinusitis, moxifloxacin sólo debe utilizarse cuando han fallado otros tratamientos.

## BRONQUIECTASIAS SOBREENFECTADAS\*

**Etiología:** *Haemophilus influenzae* (30-45%), *Pseudomonas aeruginosa* (10-30%), *Streptococcus pneumoniae* (5-15%), *Haemophilus spp* (5-10%), *Moraxella catharralis*, *Klebsiella pneumoniae*, enterobacterias y *Staphylococcus aureus*.

CIRCUNSTANCIA MODIFICADORA	TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO				MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS Y OTRAS MEDIDAS FARMACOLÓGICAS
	ELECCIÓN	GR	ALTERNATIVA	GR	
Agudización leve-moderada (función pulmonar aún no deteriorada) sin aislamiento previo de <i>P. aeruginosa</i>	<b>Amoxicilina/clavulánico</b> ▼ oral, 875 mg/125 mg cada 8 horas, 7-10 días <sup>4,16</sup>	B	<b>Levofloxacin</b> ▼ oral, 500 mg cada 24 horas, 7-10 días <sup>16</sup>  <b>Si se dispone de antibiograma previo:</b> Ajustar el tratamiento de acuerdo con los resultados del cultivo de esputo <sup>16</sup>	B  A	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se requiere cultivo de esputo en cada reagudización (GR B)<sup>16</sup></li> <li>• Se recomienda cultivo periódico de esputo al menos cada 3 meses, lo que permitirá dirigir el tratamiento durante las reagudizaciones o detectar la flora bacteriana presente, en particular <i>P. aeruginosa</i> (GR B)<sup>4,16</sup></li> <li>• Se recomienda cultivo para micobacterias en pacientes que no consigan buena evolución clínica con el tratamiento pautado (GR D)<sup>15</sup></li> </ul> <p><b>Medidas de eficacia demostrada en la prevención de exacerbaciones de bronquiectasias</b> (ver “Bronquiectasias en fase estable: colonización y prevención de exacerbaciones”):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Indicar ejercicio regular (si no hay contraindicaciones) (GR C)<sup>4</sup></li> <li>• Si no se puede realizar ejercicio, se recomienda rehabilitación pulmonar (GR C)<sup>4</sup></li> <li>• Asegurar una correcta nutrición (GR B)<sup>4</sup></li> </ul>
Agudización leve-moderada (función pulmonar aún no deteriorada) con factor de riesgo para <i>P. aeruginosa</i> <sup>β</sup> o tras cultivo positivo de <i>P. aeruginosa</i> <sup>£</sup>	<b>Ciprofloxacino</b> ▼ oral, 750 mg cada 12 horas, 14 días <sup>4,16</sup>  <b>Levofloxacin</b> ▼ oral, 500 mg cada 12 horas, 14 días <sup>16</sup>	A  A	Derivación hospitalaria para tratamiento intravenoso <sup>4,16</sup>	A	
Infección crónica por <i>P. aeruginosa</i> <sup>£</sup>	Considerar individualizadamente el balance beneficio/riesgo del uso intermitente de <b>azitromicina</b> ▼ oral 250 mg, 3 días/semana, 6-24 meses <sup>8,4</sup>	D			

- Evitar el tabaco (GR A)<sup>4</sup>
- Manejo adecuado de las comorbilidades (sinusitis crónica, reflujo gastroesofágico, asma, depresión, etc) (GR B)<sup>4</sup>
- Vacunación contra la **gripe** y el **neumococo** según instrucciones oficiales (GR B)<sup>4</sup>

#### OBSERVACIONES:

##### \* Abordaje farmacológico de la exacerbación de bronquiectasias.

No se recomienda el uso de:

- **corticoides orales** salvo que el paciente tenga también asma o EPOC (GR D)<sup>4</sup>.
- **broncodilatadores** (GR D)<sup>4</sup>.
- **mucolíticos** (GR A)<sup>4</sup>.
- agentes mucoactivos (**suero salino hipertónico, manitol**) (GR B)<sup>4</sup>.

<sup>β</sup> **Factores de riesgo para *P. aeruginosa*:** hospitalización reciente, haber recibido tratamiento antibiótico en los últimos 3 meses o en más de 4 ocasiones durante el último año, aislamiento previo de *P. aeruginosa*, EPOC muy grave (FEV1<30).<sup>16</sup>

<sup>£</sup> ***P. aeruginosa*** representa el principal problema en estos pacientes ya que se asocia a una difícil erradicación y a un mayor deterioro de la función pulmonar. Se pueden encontrar varios escenarios:

- **Colonización bronquial:** población bacteriana que no induce respuesta inflamatoria con repercusión clínica. Expectoración mucosa.
  - **colonización inicial:** primer cultivo positivo en fase estable.
  - **colonización intermitente:** cultivos positivos y negativos con al menos 1 mes de diferencia.
  - **colonización crónica:** 3 ó más cultivos positivos en un periodo de 6 meses, en muestras separadas al menos 1 mes.
- **Infección bronquial crónica:** población bacteriana que induce respuesta clínica con repercusión clínica. Expectoración purulenta. Tres o más cultivos positivos en un periodo de 6 meses, en muestras separadas al menos 1 mes.

<sup>&</sup> El tratamiento prolongado con **macrólidos** ▼ produce un aumento de la resistencia antibiótica en micobacterias, neumococo, *S. aureus* y *H. influenzae*, además de aumentar el riesgo de arritmias y pérdida de audición. Antes de iniciar y durante el tratamiento con macrólidos se recomienda excluir la posibilidad de infección por micobacterias, realizar un electrocardiograma y una audiometría basal (GR B)<sup>4</sup>. Los macrólidos deben ser evitados en pacientes que reciben antiarrítmicos, en pacientes con prolongación del intervalo QT y en aquellos en que se han aislado micobacterias<sup>4</sup>.

#### ▼ NOTAS DE SEGURIDAD

**Amoxicilina-clavulánico:** La Agencia Española del Medicamento (AEMPS) (Nota informativa ref. 2006/1) ha alertado sobre el riesgo de **hepatotoxicidad** de amoxicilina/clavulánico. La hepatotoxicidad por amoxicilina/clavulánico es la primera causa de ingreso hospitalario por hepatotoxicidad medicamentosa en adultos. Restringir su uso a las infecciones causadas por bacterias resistentes a amoxicilina debido a la producción de betalactamasas.

**Macrólidos:** La Agencia Americana del Medicamento (FDA) (Comunicado de Seguridad, 12 de marzo de 2013) advierte que azitromicina puede ocasionar **irregularidades en el ritmo cardíaco** potencialmente fatales. Los **macrólidos** deben ser usados en precaución en los siguientes pacientes: aquellos con factores de riesgo conocidos como prolongación del intervalo QT, niveles sanguíneos bajos de potasio o magnesio, un ritmo cardíaco más lento de lo normal o el uso concomitante de ciertos medicamentos utilizados para tratar las alteraciones en el ritmo cardíaco o arritmias.

**Fluorquinolonas:** Se recomienda restringir el uso de fluorquinolonas en infecciones no complicadas dado el balance beneficio/riesgo desfavorable:



- Están relacionadas con graves **efectos secundarios discapacitantes y potencialmente permanentes** incluido tendinopatías, afectación muscular y articulaciones, daño neurológico, hipoglucemia y trastornos mentales (Comunicado de Seguridad FDA, 5/12/2016; Comunicado FDA 7/10/2018).

- Las fluoroquinolonas deben ser usadas con precaución en pacientes con factores de riesgo para la **prolongación del intervalo QT** (Fluoroquinolonas y prolongación del intervalo QT: actualización de la información. Informe mensual sobre medicamentos de uso humano y productos sanitarios, AEMPS, diciembre 2010).

- Se recomienda el uso de **levofloxacin** antes que **moxifloxacin**, dada la posible asociación entre el uso de moxifloxacin con casos de **hepatitis fulminante y reacciones cutáneas ampollosas** (Nota informativa ref. 2008/4 de la AEMPS). La información disponible sobre toxicidad hepática comparada entre ambas fluoroquinolonas es muy limitada. El Sistema Español de Farmacovigilancia (FEDRA) presenta registro de datos de hepatotoxicidad de ambas fluoroquinolonas. La Agencia Europea del Medicamento recomienda que, en el tratamiento de la sinusitis, moxifloxacin sólo debe utilizarse cuando han fallado otros tratamientos.

**CRITERIOS DE DERIVACIÓN:** Agudizaciones graves, bronquiectasias localizadas asociadas con alta mortalidad a pesar del tratamiento médico adecuado por la posibilidad de valorar resección quirúrgica, hemoptisis masiva, infecciones sintomáticas.

### 3. TRATAMIENTO DE ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA (EPOC) EN FASE ESTABLE Y AGUDIZACIONES

Las agudizaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) son generalmente leves, lo que permite su tratamiento ambulatorio, aunque en fases avanzadas pueden requerir ingreso hospitalario. Las muertes producidas por la EPOC, sitúan a esta enfermedad como una de las principales causas de muerte en los países desarrollados<sup>8</sup>.

La infección respiratoria (vírica o bacteriana) es la causa de agudización más frecuente<sup>7,10</sup>. Las agudizaciones también pueden producirse por causas no infecciosas: exposición a contaminación atmosférica, a polvo, vapores o humos o el abandono de la medicación de base<sup>10</sup>. La causa de aproximadamente un tercio de las exacerbaciones graves de EPOC no puede ser identificada. Algunos pacientes parecen particularmente propensos a sufrir exacerbaciones de EPOC, mientras que otros no lo hacen<sup>7</sup>. La principal dificultad está en determinar cuándo una exacerbación es de causa infecciosa, y en concreto, de causa bacteriana, y cuándo no. A pesar de ello, la prescripción empírica de antimicrobianos es prácticamente universal: en España se prescribe un tratamiento antibiótico en más del 90% de los casos de agudización de la EPOC<sup>8</sup>.

El uso de antibióticos ha demostrado reducir de manera efectiva las tasas de mortalidad y de fallo del tratamiento en pacientes con agudizaciones de EPOC graves (pacientes ingresados en cuidados intensivos)<sup>8</sup>. Sin embargo, ningún estudio suficientemente amplio ha demostrado la superioridad de los antibióticos frente al placebo en los pacientes ambulatorios con EPOC leve<sup>8</sup>. Su uso en esta situación es controvertido<sup>6,7</sup>, existiendo una gran variabilidad en la historia natural, la frecuencia, y el periodo de recuperación de las exacerbaciones entre los pacientes<sup>10</sup>.

La elección del antibiótico se basará en los patrones de resistencia local, en las características del paciente y la gravedad de la propia agudización, así como el riesgo de infección por *P. aeruginosa*<sup>15</sup>. Se desaconseja el uso de fluoroquinolonas. Éstas sólo estarían indicadas en aquellas situaciones con evidencia, pasada o presente, de presencia de bacterias resistentes a la terapia estándar (p.ej., *Pseudomonas* o enterobacterias)<sup>14</sup>.

**PROFILAXIS DE AGUDIZACIONES EN ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA (EPOC) EN FASE ESTABLE**

CIRCUNSTANCIA MODIFICADORA	TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO			GR	MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS Y OTRAS MEDIDAS FARMACOLÓGICAS
	ELECCIÓN	GR	ALTERNATIVA		
Profilaxis de agudizaciones en pacientes con EPOC estable	No indicado <sup>&amp; 6,7,10,16</sup>	A			<p><b>Medidas de eficacia demostrada en la prevención de agudizaciones de EPOC<sup>1,6,7,10</sup>:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Educación sanitaria, incluyendo la <b>técnica de inhalación</b> y un plan de autocuidados de la enfermedad (GR D)<sup>1</sup></li> <li>- Abstención del tabaco<sup>1,6,7</sup></li> <li>- Optimización del tratamiento de la EPOC en fase estable y el tratamiento de las comorbilidades<sup>7</sup></li> <li>- Administración de <b>vacuna antigripal</b> (GR A)<sup>1,10</sup></li> <li>- Administración de vacuna <b>antineumocócica</b> según instrucciones oficiales (en pacientes con EPOC &gt;65 años y/o con obstrucción grave, GR A; en el resto de pacientes, GR D)<sup>1,10</sup></li> <li>- Buena hidratación oral.</li> <li>- Nutrición adecuada<sup>7,10</sup></li> <li>- Actividad física regular, al menos 30 minutos 3 veces/semana<sup>10</sup></li> </ul>

**OBSERVACIONES:**

<sup>&</sup> No se recomienda el uso de antibióticos en la profilaxis de las agudizaciones de EPOC dados los efectos adversos de los antibióticos, el aumento de las resistencias bacterianas, el aumento del riesgo vascular y la ausencia de información para prolongar los esquemas de tratamiento más allá de un año (GR B)<sup>6,7,10</sup>:

- La terapia con **moxifloxacino ▼** durante 5 días cada 8 semanas en un periodo de 6 meses, **no** mostró prolongar el tiempo hasta la siguiente exacerbación en comparación con placebo, aunque había una tendencia favorable en los pacientes con esputo purulento<sup>16</sup>
- El uso de **macrólidos ▼** intermitentes a largo plazo **no se recomienda** de forma sistemática en pacientes con EPOC (GR C)<sup>16</sup>  
 El tratamiento prolongado con **azitromicina** en pacientes exacerbadores reduce el riesgo de exacerbaciones. Sin embargo, su uso está asociado a un aumento de las resistencias bacterianas, pérdida de audición y riesgo de prolongación de intervalo QT. Además, se desconocen los resultados sobre eficacia y efectos adversos del tratamiento profiláctico más allá de 1 año<sup>7</sup>.  
 El tratamiento con macrólidos a largo plazo debe ser **evitado**: en pacientes que reciben antiarrítmicos o pacientes con prolongación del intervalo QT y en aquellos en que se han aislado micobacterias.  
 Se desaconseja iniciar este tratamiento si no se ha descartado la presencia de bronquiectasias u otras patologías pulmonares, si no se ha realizado un electrocardiograma para descartar prolongación del intervalo QT, test de la función hepática o si no hay posibilidad de realizar seguimiento del tratamiento a los 3 meses y después cada 6 meses.

## ▼ NOTAS DE SEGURIDAD

### Fluorquinolonas:

El uso de moxifloxacino se ha asociado con casos de **hepatitis fulminante** y **reacciones cutáneas ampollas** (Nota informativa ref. 2008/4 de la AEMPS). Las fluoquinolonas deben ser usadas con precaución en pacientes con factores de riesgo para la **prolongación del intervalo QT** (Fluorquinolonas y prolongación del intervalo QT: actualización de la información. Informe mensual sobre medicamentos de uso humano y productos sanitarios, AEMPS, diciembre 2010).

**Macrólidos:** La Agencia Americana del Medicamento (FDA) (Comunicado de Seguridad, 12 de marzo de 2013) advierte que azitromicina puede ocasionar irregularidades en el ritmo cardíaco potencialmente fatales. Los macrólidos deben ser usados en precaución en los siguientes pacientes: aquellos con factores de riesgo conocidos como prolongación del intervalo QT, niveles sanguíneos bajos de potasio o magnesio, un ritmo cardíaco más lento de lo normal o el uso concomitante de ciertos medicamentos utilizados para tratar las alteraciones en el ritmo cardíaco o arritmias.

## AGUDIZACION DE LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA (EPOC)

**Etiología:** Hasta un 30% de los casos de agudización se deben a causas no infecciosas: contaminación ambiental, abandono de la medicación de base, etc<sup>10</sup>.

**Bacteriana** (50-70%) (*Haemophilus influenzae* (50%), *Moraxella catarrhalis* (10-30%), *Streptococcus pneumoniae* (15-25%), enterobacterias y germen atípicos: *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*. *P. aeruginosa* y *S. aureus* son más probables en pacientes con EPOC severa (FEV1<35%). **Vírica** (30-40%): rinovirus, coronavirus, influenza virus, parainfluenza virus, virus respiratorio sincitial). **Mixta:** 10-20%.

CIRCUNSTANCIA MODIFICADORA	TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO				MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS Y OTRAS MEDIDAS FARMACOLÓGICAS
	ELECCIÓN	GR	ALTERNATIVA	GR	
Agudización de EPOC sin criterios de infección bacteriana <sup>&amp;</sup>	No indicado tratamiento antibiótico <sup>1,6,7,16</sup> Abordaje farmacológico*	A			<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Realizar <b>diagnóstico diferencial</b> (neumonía, insuficiencia cardiorrespiratoria)<sup>10</sup></li> <li>▪ Instruir al paciente para que consulte de nuevo si no presenta mejoría en las primeras 72 horas o si los síntomas empeoran<sup>1,10</sup>.</li> <li>▪ Se recomienda una consulta control dentro de los siguientes 15 días para detectar o prevenir recurrencias<sup>10</sup></li> <li>▪ Resolver las <b>expectativas del paciente:</b> el tiempo de recuperación de los síntomas y la función pulmonar después de una agudización es variable; puede tardar &gt;1 mes en algunos casos<sup>10</sup>.</li> <li>▪ La mejora en la disnea y la purulencia del esputo son indicativos de <b>éxito terapéutico</b><sup>16</sup>. Si el paciente no responde al tratamiento evaluar otras causas: inadecuado tratamiento de la EPOC, embolismo, insuficiencia cardíaca<sup>16</sup></li> <li>▪ <b>Indicación para la toma de muestras para</b></li> </ul>
Agudización de EPOC leve a moderada (FEV1>50%) con signos de infección bacteriana <sup>&amp;</sup>	<b>Amoxicilina/clavulánico</b> ▼ oral, 500-875 mg/125 mg cada 8 horas, 5 días <sup>§ 7,14,16</sup>	A	<b>Alérgicos a betalactámicos</b> (toda sospecha debe ser estudiada) o <b>sospecha de fallo terapéutico al antibiótico de 1ª línea</b> <sup>Ω</sup> : <b>Levofloxacino</b> ▼ oral, 500 mg cada 24 horas, 5 días <sup>14,16</sup> <b>Moxifloxacino</b> ▼ oral, 400 mg cada 24 horas, 5 días <sup>14,16</sup>	C  C	
Agudización de EPOC grave (FEV1≤50%) sin riesgo de infección por <i>P. aeruginosa</i> <sup>ε</sup>	<b>Amoxicilina/clavulánico</b> ▼ oral, 500-875 mg/125 mg cada 8 horas, 5-7 días <sup>7,14,16</sup>	A	<b>Alérgicos a betalactámicos</b> (toda sospecha debe ser estudiada) o <b>sospecha de fallo terapéutico con antibiótico de 1ª línea</b> <sup>Ω</sup> : <b>Levofloxacino</b> ▼ oral, 500 mg cada 24 horas, 5-7 días <sup>§ 14,16</sup>	C	
Agudización de EPOC grave (FEV1 ≤50%) con riesgo de	<b>Levofloxacino</b> ▼ oral, 500 mg cada 12 horas, 5-7 días <sup>16</sup>	A	<b>Si fallo en la respuesta o confirmación de <i>P. aeruginosa</i>:</b>		

infección por <i>P. aeruginosa</i> <sup>ε</sup>	<b>Ciprofloxacino</b> ▼ oral, 750 mg cada 12 horas, 5-7 días <sup>16</sup>	A	Derivar al hospital para tratamiento parenteral <sup>16</sup>	A <p><b>cultivo de esputo:</b> pacientes con exacerbaciones frecuentes, limitación del flujo aéreo y/o exacerbaciones graves<sup>6,7</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ No se recomienda realizar pruebas de función pulmonar durante la agudización<sup>10</sup></li> <li>▪ Considerar <b>rehabilitación respiratoria</b> tras resolución de la agudización (GR C)<sup>1,6,7</sup></li> </ul> <p><b>Medidas de eficacia demostrada en la prevención de agudizaciones de EPOC:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Educación sanitaria, incluyendo la <b>técnica de inhalación</b> y un plan de autocuidados de la enfermedad (GR D)<sup>1</sup></li> <li>- Abstención del tabaco<sup>1,6,7</sup></li> <li>- Optimización del tratamiento de la EPOC en fase estable y el tratamiento de las comorbilidades<sup>7</sup></li> <li>- Administración de <b>vacuna antigripal</b> (GR A)<sup>1,10</sup></li> <li>- Administración de vacuna <b>antineumocócica</b> según instrucciones oficiales (en pacientes con EPOC &gt;65 años y/o con obstrucción grave, GR A; en el resto de pacientes, GR D)<sup>1,10</sup></li> <li>- Buena hidratación oral.</li> <li>- Nutrición adecuada<sup>7,10</sup></li> <li>- Actividad física regular, al menos 30 minutos 3 veces/semana<sup>10</sup></li> </ul>
---	--	---	---	--

**OBSERVACIONES:**

\* **Abordaje farmacológico de la agudización de EPOC:**

- aumentar la dosis habitual o frecuencia de **broncodilatadores de acción corta** (salbutamol) (GR A) y continuar los **broncodilatadores de acción prolongada**<sup>1,10</sup>.
- tratamiento con **corticosteroides orales** (prednisona 30-40 mg o equivalente) por la mañana durante 5 días (GR A)<sup>1</sup>.
- el uso de **corticoides inhalados** se asocia con un mayor riesgo de neumonía<sup>1</sup>.
- en pacientes con EPOC moderado o severo con al menos una exacerbación en el año anterior, se debe considerar la administración de **N-acetilcisteína oral** (≥600 mg, cada 12 horas oral) (GR A)<sup>1</sup>.
- **oxigenoterapia** en caso de insuficiencia respiratoria<sup>1</sup>.

No hay evidencias respecto al efecto beneficioso de inmunomoduladores ni antioxidantes.

La mejora en la disnea y la purulencia del esputo son indicativos de **éxito terapéutico**<sup>16</sup>. Si el paciente no responde al tratamiento evaluar otras causas como inadecuado tratamiento de la EPOC, embolismo o insuficiencia cardíaca<sup>16</sup>.

& **Criterios de uso de antibióticos en agudización de EPOC:**

El uso de antibióticos se recomienda cuando están presentes estos síntomas cardinales o **criterios de Anthonisen** (GR B)<sup>6,7,16</sup>:

- aumento de la disnea,
- esputo purulento (la purulencia de esputo es el dato más indicativo de etiología bacteriana de la agudización),
- aumento del volumen del esputo.

**Indicación de tratamiento antibiótico:**

- presencia de 2 ó 3 síntomas cardinales: esputo purulento y aumento de la disnea y/o aumento del volumen del esputo. Si son 2, uno de ellos debe ser el incremento de la purulencia del esputo (GR B)<sup>7</sup>.
- exacerbaciones en pacientes con EPOC grave, independientemente del número de síntomas (GR C)<sup>16</sup>.

§ Los tratamientos antibióticos cortos (**5 días**) son tan eficientes como los tratamientos más prolongados en las exacerbaciones de EPOC leves y moderadas, independientemente de la clase de antibiótico (GR D)<sup>7,14</sup>.

Ω **Pacientes en los que se puede sospechar fallo terapéutico a antibióticos de primera línea:** pacientes con exacerbaciones frecuentes, con tratamientos antibióticos frecuentes, limitación del flujo aéreo y/o exacerbaciones graves. En estos pacientes está indicado el cultivo de esputo<sup>6,7</sup>, por lo que se puede iniciar el tratamiento empírico de 2ª línea en espera del resultado del antibiograma.

ε **Criterios de riesgo de infección por *Pseudomonas aeruginosa*:** pacientes con exacerbaciones frecuentes, pacientes que han recibido tratamiento antibiótico en los últimos 3 meses o en más de 4 ocasiones durante el último año, uso prolongado o frecuente de corticoides orales, hospitalización reciente, aislamiento previo de *P. aeruginosa* en esputo, alteración funcional muy grave (FEV1<30), presencia de bronquiectasias significativas<sup>10,16</sup>.

▼ **NOTAS DE SEGURIDAD**

**Amoxicilina-clavulánico:** La Agencia Española del Medicamento (AEMPS) (Nota informativa ref. 2006/1) ha alertado sobre el riesgo de **hepatotoxicidad** de amoxicilina/clavulánico. La hepatotoxicidad por amoxicilina/clavulánico es la primera causa de ingreso hospitalario por hepatotoxicidad medicamentosa en adultos. Restringir su uso a las infecciones causadas por bacterias resistentes a amoxicilina debido a la producción de betalactamasas.

**Fluorquinolonas:** Se recomienda restringir el uso de fluorquinolonas en infecciones no complicadas dado el balance beneficio/riesgo desfavorable:

- Están relacionadas con graves **efectos secundarios discapacitantes y potencialmente permanentes** incluido tendinopatías, afectación muscular y articulaciones, daño neurológico, hipoglucemia y trastornos mentales (Comunicado de Seguridad FDA, 5/12/2016; Comunicado FDA 7/10/2018).
- Las fluoquinolonas deben ser usadas con precaución en pacientes con factores de riesgo para la **prolongación del intervalo QT** (Fluorquinolonas y prolongación del intervalo QT: actualización de la información. Informe mensual sobre medicamentos de uso humano y productos sanitarios, AEMPS, diciembre 2010).
- Se recomienda el uso de **levofloxacin** antes que **moxifloxacin**, dada la posible asociación entre el uso de moxifloxacin con casos de **hepatitis fulminante y reacciones cutáneas ampollas** (Nota informativa ref. 2008/4 de la AEMPS). La información disponible sobre toxicidad hepática comparada entre ambas fluorquinolonas es muy limitada. El Sistema Español de Farmacovigilancia (FEDRA) presenta registro de datos de hepatotoxicidad de ambas fluorquinolonas. La Agencia Europea del Medicamento recomienda que, en el tratamiento de la sinusitis, moxifloxacin sólo debe utilizarse cuando han fallado otros tratamientos.

**CRITERIOS DE DERIVACIÓN:** EPOC grave (síntomas intensos), insuficiencia respiratoria aguda o crónica reagudizada, taquipnea (>25 respiraciones por minuto), uso de musculatura accesoria, *cor pulmonale* descompensado, hipercapnia aguda, imposibilidad de controlar la enfermedad en domicilio, identificación de bacterias resistentes a antibióticos orales o imposibilidad de tomar antibióticos orales, comorbilidad asociada grave, disminución del grado de conciencia o confusión, mala evolución en una visita de seguimiento de la agudización, necesidad de descartar otras enfermedades: neumonía, neumotórax, insuficiencia cardiaca izquierda, tromboembolismo pulmonar, neoplasia broncopulmonar, estenosis de la vía aérea superior.

## **BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA (por oden alfabético)**

1. Abramson M et al. COPD-X Concise Guide for Primary Care. Brisbane. Lung Foundation Australia. 2016. Disponible en URL: <http://copdx.org.au/>
2. Antoniou T et al. Trimethoprim-Sulfamethoxazole–Induced Hyperkalemia in Patients Receiving Inhibitors of the Renin-Angiotensin System. A Population-Based Study. *Arch Intern Med.* 2010;170:1045-9.
3. Antoniou T et al. Trimethoprim–sulfamethoxazole and risk of sudden death among patients taking spironolactone. *CMAJ* 2015. DOI:10.1503 /cmaj.140816.
4. Chang AB et al. Chronic Suppurative Lung Disease and Bronchiectasis. Sydney: Thoracic Society of Australia and New Zealand; 2014. Disponible en URL: [https://www.thoracic.org.au/journalpublishing/command/download\\_file/id/36/filename/TSANZ\\_ChronicSuppurativeLungDisease-Guidelines-2016-web.pdf](https://www.thoracic.org.au/journalpublishing/command/download_file/id/36/filename/TSANZ_ChronicSuppurativeLungDisease-Guidelines-2016-web.pdf)
5. Fralick M et al. Co-trimoxazole and sudden death in patients receiving inhibitors of renin-angiotensin system: population based study. *BMJ* 2014;349:g6196 doi: 10.1136/bmj.g6196.
6. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (updated 2016): GOLD; 2016. Disponible en: [http:// www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org).
7. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (updated 2017): GOLD 2017. Disponible en: [http:// www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org).
8. Grupo de trabajo de GesEPOC. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) –Guía Española de la EPOC (GesEPOC). *Arch Bronconeumol* [Internet]. 2012 [citado 18/12/2014];48(Supl 1):2-58. URL: <http://goo.gl/LW0bmR>
9. Holzinger F et al. The diagnosis and treatment of acute cough in adults. *Dtsch Arztebl Int.* 2014;111:356-63
10. Montes de Oca M et al. Guía de práctica clínica de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) ALAT-2014: preguntas y respuestas. *Arch Bronconeumol.* 2015;51:403-16.
11. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Respiratory tract infections. Antibiotic prescribing. Prescribing of antibiotics for self-limiting respiratory tract infections in adults and children in primary care. NICE clinical guideline 69. July 2008. Disponible en URL: [www.nice.org.uk/CG069](http://www.nice.org.uk/CG069)
12. Recomendación de vacunación frente a difteria, tétanos y tos ferina en la mujer embarazada. Consejería de Salud. Junta de Andalucía. Calendario de vacunaciones recomendado para todas las edades. Diciembre 2019
13. SVEA Protocolo de Vigilancia y Alerta de Tos Ferina de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Mayo 2012.
14. U.S. Department of Veterans Affairs. Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). NW Washington: U.S. Department of Veterans Affairs; 2014. Disponible en URL: <http://www.healthquality.va.gov/guidelines/CD/copd/>
15. Vendrell M et al. Diagnóstico y tratamiento de las bronquiectasias. *Formativa SEPAR.* *Arch Bronconeumol* 2008;44(11):629-40.
16. Woodhead M et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17 Suppl 6:E1-59.