

Documento de Consenso

Juan González del Castillo¹
Francisco Javier Candel²
Javier de la Fuente³
Federico Gordo⁴
Francisco Javier Martín-
Sánchez⁵
Rosario Menéndez⁶
Abel Mujal⁷
José Barberán⁸

Manejo integral del paciente con exacerbación aguda de la enfermedad pulmonar

¹Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias.

²Grupo de Estudio de Infecciones en el Paciente Crítico de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.

³Sociedad Española de Medicina Interna.

⁴Sociedad Española de Medicina Intensiva Crítica y Unidades Coronarias.

⁵Sociedad Española de Geriátrica y Gerontología.

⁶Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica.

⁷Sociedad Española de Hospitalización a Domicilio.

⁸Sociedad Española de Quimioterapia.

Article history

Received: 8 August 2018; Accepted: 4 September 2018

RESUMEN

Denominamos enfermedad pulmonar obstructiva crónica a un conjunto de procesos clínicos que tienen en común una obstrucción crónica y progresiva al flujo aéreo, salpicada de episodios de reagudización (exacerbaciones o brotes). Estas exacerbaciones se hacen con el tiempo más frecuentes e intensas deteriorando la función pulmonar. La principal causa de estas agudizaciones es la infección bacteriana. Existen múltiples guías y documentos que abordan el manejo de esta patología. Sin embargo, se centran fundamentalmente en el tratamiento durante la fase estable. Este documento realiza un abordaje del problema de la exacerbación aguda con origen infeccioso desde una perspectiva multidisciplinar, centrándonos en el abordaje integral del proceso, y aborda la etiología, resistencias a los antimicrobianos, estudios microbiológicos, la estratificación del riesgo y el manejo terapéutico empírico inicial, antibiótico y concomitante. Además, incluye una aproximación frente aspectos más complejos como son el manejo de poblaciones especiales (ancianos, inmunodeprimidos) o del fracaso terapéutico ante el tratamiento instaurado. Por último, se discuten específicamente temas más controvertidos como la profilaxis de la infección o el tratamiento paliativo.

Integral approach to the acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease

ABSTRACT

Chronic obstructive pulmonary disease is a set of clinical processes that have in common a chronic and progressive

obstruction to airflow, with episodes of exacerbation. These exacerbations are more frequent and severe over time, deteriorating the lung function. The main cause of exacerbations is bacterial infection. There are multiple guidelines and documents that statement the management of this pathology. However, they focus primarily on the treatment during the stable phase. This document addresses the problem of acute exacerbation due to an infection from a multidisciplinary perspective, focusing on the integral approach to the process, and including etiology, microbiological studies, resistance to antimicrobials, risk stratification and initial empirical therapeutic management (antibiotic and concomitant). In addition, it includes an approach to more complex aspects such as the management of special populations (elderly and immunosuppressed) or therapeutic failure. Finally, more controversial topics such as prophylaxis of infection or palliative treatment are specifically discussed.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad grave y su exacerbación es una causa frecuente de hospitalización [1]. Aproximadamente un 10% de la población mundial mayor de 40 años sufre la enfermedad y es la cuarta causa de mortalidad en el mundo [2].

La historia natural de la EPOC incluye episodios repetidos de exacerbación. Éstos son infrecuentes en la EPOC temprana, pero son una característica habitual de la enfermedad cuando está en un estadio moderado o grave [3], y representan una importante causa de morbi-mortalidad, utilización de recursos del sistema de salud y pérdida de productividad. Aquellos pacientes que experimentan entre 2,5-3 exacerbaciones por año tienen peor calidad de vida, una disminución más rápida de la función pulmonar y una mayor tasa de reingreso hospitalario. La mortalidad intrahospitalaria varía entre un 4-30% [4] y su presencia se asocia con la gravedad de la exacerbación, especialmente la hipoxia refractaria, la edad avanzada, la mal-

Correspondencia:
Juan González del Castillo
Servicio de Urgencias. Hospital Clínico San Carlos.
Calle Profesor Martín-Lagos s/n, 28040 Madrid.
Phone Number: (34) 91.330.37.50
FAX Number: (34) 91.330.35.69
Email: jgonzalezcast@gmail.com

nutrición y la presencia de comorbilidades [3]. Por otra parte, las exacerbaciones, y particularmente las hospitalizaciones derivadas de ésta, representan alrededor de un 70% de los costes sanitarios de la EPOC [5].

Existen múltiples documentos que ofrecen directrices para el diagnóstico, el manejo, el tratamiento y la prevención de la EPOC publicados tanto por la Iniciativa Global para la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (GOLD) como por distintas sociedades científicas. Sin embargo, estos documentos hacen énfasis en el manejo del paciente durante la fase estable del mismo. El motivo del presente documento surge del interés en profundizar en el manejo de los episodios de agudización.

Este documento es fruto del trabajo de un grupo de expertos que representan varias sociedades científicas, o grupos de trabajo de éstas, con el fin de establecer una serie de recomendaciones específicas en relación con la etiología, la presentación clínica y el manejo, basadas en la evidencia científica disponible. La elaboración del mismo se llevó a cabo tras solicitar a los integrantes una revisión y selección de los estudios de mayor calidad publicados, según su criterio, y que establecieran una serie de recomendaciones para la práctica clínica diaria. Finalmente, se elaboró un documento que fue discutido y aprobado por todos los miembros del grupo de trabajo.

DEFINICIÓN DE LA EXACERBACIÓN

La agudización o exacerbación aguda de la EPOC (EAEPOC) se define como un episodio agudo de inestabilidad clínica que acontece en el curso natural de la enfermedad y que se caracteriza por un empeoramiento mantenido de los síntomas respiratorios que va más allá de sus variaciones diarias. Los principales síntomas referidos son empeoramiento de la disnea, tos, incremento del volumen del esputo o cambios en su coloración.

La identificación de la causa que provoca la EAEPOC es de gran importancia de cara a la planificación de un tratamiento adecuado. Sin embargo, en aproximadamente un tercio de los casos la etiología no se llega a conocer. La causa más frecuente es la infección del árbol traqueobronquial (50-70%), mientras que la contaminación ambiental puede ser la causante de un 5-10% de los casos [6].

El incremento progresivo de las resistencias bacterianas es considerado actualmente como una emergencia sanitaria. Entre los principales factores implicados se incluye el uso repetido y prolongado de los antimicrobianos. Por lo tanto, es importante discriminar a los pacientes que puedan tratarse de manera segura sin antibióticos y optimizar el tratamiento en aquellos que lo precisan.

ETIOPATOGENIA

Existen 2 teorías que tratan de explicar la etiopatogenia de la infección bacteriana. La primera de ellas hace referencia al cambio de las cepas colonizadoras, según la cual cuando un nuevo microorganismo alcanza el epitelio bronquial aumenta la probabilidad de que se desarrolle una EAEPOC, segunda-

ria a un retraso en la respuesta inmune específica frente esta nueva cepa. La segunda teoría se sustenta en estudios que muestran que los pacientes con EAEPOC presentan concentraciones superiores de los patógenos que habitualmente les colonizan durante la fase estable. Este aumento de la densidad bacteriana genera un incremento de la mediación inflamatoria, deparando la aparición de signos clínicos al superar un determinado dintel. En ocasiones este proceso se desencadena por una infección, sin embargo en otros la causa no es infecciosa (polución, embolia pulmonar, etc). Si no se detecta y corrige la causa del desequilibrio entre el aclaramiento ciliar y el aumento del crecimiento bacteriano, se desencadenará la exacerbación. Se desconoce el dintel de microorganismos necesarios para desencadenar esta respuesta inflamatoria que desencadena la exacerbación, pero es distinto para cada tipo bacteriano. Así, la concentración bacteriana necesaria para desencadenar la exacerbación es mayor en *Moraxella* spp o *Haemophilus* spp que en *Streptococcus pneumoniae* y menor en *Pseudomonas aeruginosa*.

Al instaurar el tratamiento antibiótico y reducir la carga bacteriana el paciente mejoraría. No obstante, al cesar la presión antibiótica, los microorganismos volverían a proliferar hasta volver a alcanzar el dintel clínico y provocar un nuevo episodio de agudización. Esto explicaría que una mayor erradicación bacteriana mediante el antibiótico se traduzca en un mayor intervalo de tiempo sin episodios de exacerbación [7,8].

Por tanto, con frecuencia el daño en la EAEPOC no se produce por invasión bacteriana tisular, sino por el efecto patogénico pasivo derivado de la propia presencia de la bacteria que coloniza la superficie mucosa bronquial, generando una mediación inflamatoria y quimiotáctica constante en el bronquio que desencadena la agudización clínica. Cualquier circunstancia concomitante que retrase el aclaramiento ciliar (la contaminación, el humo del tabaco, un proceso viral inespecífico, un broncoespasmo de cualquier origen) facilitará una mayor concentración bacteriana en el bronquio con las consecuencias inflamatorias y clínicas que conlleva [9].

La erradicación del microorganismo una vez establecida la colonización crónica es muchas veces inalcanzable y, por tanto, los objetivos terapéuticos están destinados a mantener una carga microbiana basal lo más baja posible y a reducir rápidamente el inóculo bacteriano en las exacerbaciones [10].

Otro aspecto importante a considerar en los pacientes con EPOC grave es la colonización por *P. aeruginosa*, que tiene capacidad para la formación de biopelículas. Éstas liberan antígenos y estimulan la producción de anticuerpos, inhiben la proliferación de los linfocitos T y los monocitos periféricos e interfiere sobre la blastogénesis de las células B. También parece afectar adversamente la opsonización y la fagocitosis al inhibir la quimiotaxis, e inhibe las rutas metabólicas dependientes de oxígeno conduciendo a la muerte intracelular [11]. La presencia de biopelículas puede condicionar una infección crónica y el fracaso terapéutico.

ETIOLOGÍA INFECCIOSA

De forma global, los virus juegan un papel importante en las exacerbaciones infecciosas. En los diferentes trabajos en los que se utilizó la PCR se observó que alrededor de un 35%-45% de las infecciones eran de origen viral y aproximadamente un 25% eran coinfecciones por bacterias y virus [12,13]. Además, un estudio mostró que la presencia de coinfección se asocia a una exacerbación más grave y a un aumento de la probabilidad de reingreso [14].

Respecto a la etiología bacteriana, se debe considerar por una parte la gravedad de la EPOC y por otra, que cada vez está tomando mayor relevancia, la modificación del microbioma pulmonar. En este sentido, conviene recordar que el microbioma pulmonar está formado por *Firmicutes* y *Bacteroidetes*, y en menor proporción por *Proteobacteria*, donde se incluyen microorganismos potencialmente patógenos como el *Haemophilus*. Diferentes estudios han comprobado una disminución de la diversidad bacteriana a medida que la enfermedad progresa, con un aumento del *Phylum Proteobacteria* [15]. En un trabajo sobre la dinámica del microbioma pulmonar en las exacerbaciones, se observó una disminución de *Firmicutes* y un aumento significativo de *Proteobacteria* en comparación con las muestras durante la fase estable, concluyendo que el microbioma pulmonar juega un papel relevante en la exacerbación [16].

En los pacientes con EPOC leve-moderado *H. influenzae* es el patógeno más frecuentemente aislado (20-30%), seguido de *S. pneumoniae* (10-15%) y *M. catarrhalis* (10-15%) [17]. Según se va deteriorando la función pulmonar o las exacerbaciones se hacen más frecuentes existe un mayor riesgo de infección por bacilos gramnegativos entéricos o *P. aeruginosa* [18] (tabla 1). *Staphylococcus aureus* se aísla, en general, de forma infrecuente. No está claramente establecido el papel de las bacterias atípicas como *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* y *Legionella* en pacientes con EAPOC, aunque en todo caso su representación es muy baja [19].

Los factores de riesgo para el desarrollo de infección por microorganismos resistentes, especialmente por *P. aeruginosa*, son la hospitalización reciente, la institucionalización, la administración de antibióticos en los 3 meses previos o más de 4 veces al año, el volumen espiratorio máximo en el primer segundo (FEV1) < 30%, el tratamiento previo con corticoides orales, la presencia de bronquiectasias, la colonización o aislamiento previo de *P. aeruginosa* y la utilización de ventilación mecánica u otros procedimientos invasivos [19-23].

Tabla 1		
Posibles microorganismos causantes de una exacerbación en función de la FEV1 (modificado de Domenech et al [18])		
	FEV1 (%)	Microorganismos
Leve- Moderado	>50%	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Mycoplasma pneumoniae</i>
Grave	30-50%	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Moraxella Catarrhalis</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> con sensibilidad reducida a penicilina <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Enterobacteriaceae
Muy grave	<30%	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> resistente Enterobacteriaceae multirresistente <i>Pseudomonas aeruginosa</i> multirresistente

FEV1: volumen espiratorio máximo en el primer segundo

SITUACIÓN DE LAS RESISTENCIAS BACTERIANAS

Si bien los microorganismos más frecuentes en la EAE-POC mantienen en nuestro país unos aceptables niveles de susceptibilidad a los antimicrobianos, hay que tener en cuenta las crecientes tasas de resistencia entre aquellas bacterias frecuentemente implicadas en los pacientes con EPOC grave o con exacerbaciones frecuentes que requieren ingreso hospitalario, como es el caso de *P. aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* o *S. aureus*.

***Streptococcus pneumoniae*.** Existe una preocupación creciente sobre el porcentaje de aislamientos bacterianos resistentes a los antibióticos en las EAPOC de carácter infeccioso. En nuestro medio, la mayor controversia radica en las tasas de resistencia a penicilina comunicadas para el *S. pneumoniae* [17]. La tasa de cepas con sensibilidad reducida a penicilina en España en 2016 publicada por la European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-NET) fue de un 25% [24]. Sin embargo, el porcentaje de resistencia a penicilina varía en función del tipo de muestras y de los puntos de corte para la CMI que se utilicen: CMI <0,06 mg/L, según el European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST), y CMI <2 mg/L, según el Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) americano, para penicilina parenteral en infecciones no meningeas [25]. Tomando como referencia los puntos de corte establecidos por el CLSI para infección no meningea, dos estudios recientes demostraron que la sensibilidad a penicilina, levofloxacin y eritromicina en los aislados de cepas de neumococo invasivas eran de un 99,6% 99,5% y 76%, respectivamente [26, 27]. En los estudios realizados específicamente en pacientes con EPOC se ha evidenciado una sensibilidad antimicrobiana para *S. pneumo-*

niae a penicilina de un 100% [28]. Por otra parte, se debe considerar que cefditoreno tiene mayor actividad que cefaclor y cefuroxima frente al neumococo [29]. Cefixima no tiene adecuada actividad frente a neumococo [29].

Respecto a la actividad de los macrólidos frente al neumococo, la resistencia mediada por metilasas ribosomales afecta a aquellos con menos de 16 átomos de carbono (eritromicina y claritromicina). Sin embargo, aquellos con 16 o más (azitromicina, josamicina y midecamicina) no se ven afectados por este mecanismo, siendo además activos frente a otros géneros causales de la EAPOC (*H. influenzae* y *M. catarrhalis*).

***Haemophilus influenzae*.** La resistencia a aminopenicilinas (ampicilina y amoxicilina) en cepas de *H. influenzae* oscila en España entre un 20-25%. En la mayoría de las ocasiones, esta mediada por la producción de betalactamasas tipo TEM-1 o ROB-1 apareciendo en un 30-50% de las cepas [30]. La resistencia a cefalosporinas de segunda generación (cefuroxima y cefaclor) varía entre un 5-15%, siendo excepcional (menor al 1%) para cefalosporinas de tercera generación (ceftriaxona, cefotaxima y cefditoreno). Las resistencias a macrólidos pueden variar para claritromicina, aunque son <1% para azitromicina por su mayor actividad intrínseca *in vitro* [30]. Por último, las resistencias a fluoroquinolonas y a amoxicilina-clavulánico son anecdóticas (<1%).

***Moraxella catarrhalis*.** Entre un 75-95% de las cepas de *M. catarrhalis* son productoras de β -lactamasas (BRO-1 en el 90%, BRO-2 y BRO-3), lo que determina su amplia resistencia a las aminopenicilinas (>60%). Para las fluoroquinolonas, amoxicilina-clavulánico y cefalosporinas de tercera generación la tasa de resistencias es <1%. Las resistencias a las cefalosporinas de segunda generación están en torno a un 5%. Para los macrólidos, la resistencia a claritromicina es menor que la de *H. influenzae*, teniendo azitromicina mejor actividad *in vitro* [30].

***Pseudomonas aeruginosa*.** Más preocupante es la creciente resistencia a múltiples antibióticos en cepas de *P. aeruginosa*, patógeno muy frecuente en agudizaciones de pacientes con EPOC grave, bronquiectasias, tratamientos antibióticos previos, hospitalizaciones y corticoides sistémicos. Especial relevancia tiene el desarrollo de resistencias a carbapenémicos, que se sitúa en torno a un 21% en España [24], lo que limita marcadamente las opciones terapéuticas. Las tasas de resistencia para otros antipseudomónicos son variables en función de la zona geográfica (más del 25% a quinolonas, 10-15% a aminoglicósidos, 15-30% a ceftazidima y 20-25% a carbapenémicos y piperacilina/tazobactam). Aunque los datos comunicados por el ECDC sobre *P. aeruginosa* multirresistente (aquella con resistencia adquirida al menos a tres grupos terapéuticos) se sitúa en torno a un 15% [24], centrándonos específicamente en los estudios efectuados sobre pacientes con EAPOC, se han descrito en España tasas de *P. aeruginosa* multirresistente del 35% [31].

Enterobacterias. Respecto a las enterobacterias hay que destacar la elevada resistencia en nuestro medio de *Escherichia coli* y *K. pneumoniae* a quinolonas, siendo de un 32% y 22% respectivamente según los datos de la EARS-NET [24]. Existe además un incremento progresivo de cepas productoras de β -lactamasas de espectro extendido, que en algunos estudios se sitúa en torno a un 18% [27]. La aparición de brotes hospitalarios por enterobacterias productoras de carbapenemasas también comienza a ser un problema importante en España. No obstante, cabe reseñar que la tasa global de *K. pneumoniae* productoras de dichas β -lactamasas (principal enterobacteria causante de brotes hospitalarios) aún sigue siendo baja [24, 32].

***Staphylococcus aureus*.** Por último, es importante destacar también las elevadas tasas de *S. aureus* resistentes a meticilina aislados en esputo, sobre todo teniendo en cuenta que la EPOC se ha asociado a la presencia de dicha resistencia como factor de riesgo independiente [33]. Estas varían también en función de los centros, siendo de un 25% a nivel global en España [24].

SOLICITUD DE ESTUDIOS MICROBIOLÓGICOS

Entre los procedimientos diagnósticos no invasivos se encuentran el frotis nasofaríngeo, para la detección mediante técnicas moleculares de *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, *B. pertussis* o virus respiratorios en periodo estacional (gripe, virus respiratorio sincitial), y el esputo, ya sea espontáneo o inducido tras inhalación de NaCl al 3% mediante un nebulizador. La rentabilidad del cultivo de esputo para determinar la etiología de la EAPOC se sitúa en torno a un 20-25%, pudiendo incrementarse a un 40-50% en el caso de ser purulento y siendo escasa la rentabilidad del esputo mucoso [34, 35]. A pesar de estos porcentajes, resulta útil su estudio microbiológico, ya que, aunque no represente la verdadera etiología de la EAPOC, la obtención de un microorganismo y su sensibilidad, permite elegir un antimicrobiano que reduzca la carga bacteriana bronquial contribuyendo de esta manera a facilitar el aclaramiento ciliar bronquial y a una subsiguiente reducción inflamatoria intra-bronquial que depare una mejoría clínica de la exacerbación.

La serología sanguínea para la detección de patógenos intracelulares y las antigenurias carecen de utilidad clínica en la reagudización de EAPOC, a menos que exista una consolidación alveolar simultánea. Del mismo modo, el hemocultivo tan solo resulta útil en aquellos casos en los que la EAPOC se acompaña de sepsis o una neumonía grave que requiera hospitalización. No deben cultivarse las secreciones espontáneas o recogidas de la cánula de traqueotomía, ya que esta se coloniza en las 24 primeras horas de su inserción con múltiples bacterias no necesariamente causantes de la infección broncopulmonar. La tinción de Gram de esputo en la EAPOC solo se correlaciona con un cultivo positivo en un 35% de los casos y, por tanto, no se recomienda su uso generalizado. Sin embargo, una tinción negativa en pacientes sin disfunción pulmonar y con menos de 2 exacerbaciones al año podría ser útil para no iniciar tratamiento antimicrobiano [36].

Tabla 2		Clasificación de la gravedad de una EAEPOC según las guías GOLD [38].
Agudización muy grave (o amenaza vital)	Se debe cumplir al menos 1 de los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> - Parada respiratoria - Disminución del nivel de consciencia - Inestabilidad hemodinámica - Acidosis respiratoria grave (pH < 7.30). 	
Agudización grave	Se debe cumplir al menos 1 de los siguientes criterios, y ninguno de los criterios de amenaza vital: <ul style="list-style-type: none"> - Disnea 3-4 de la escala mMRC - Cianosis de nueva aparición - Utilización de musculatura accesoria - Edemas periféricos de nueva aparición - Sat O₂ < 90% o PaO₂<60 mmHg - PaCO₂ > 45 mmHg (paciente sin hipercapnia previa) - Acidosis respiratoria moderada (pH: 7.30 – 7.35) - Comorbilidad significativa grave^a - Complicaciones (arritmias graves, insuficiencia cardíaca, etc.). 	
Agudización moderada	Se debe cumplir al menos 1 de los siguientes criterios, y ninguno de los anteriores: <ul style="list-style-type: none"> - FEV1 basal < 50% - Comorbilidad cardíaca no grave - Historia de 2 o más agudizaciones en el último año. 	
Agudización leve	No se debe cumplir ningún criterio previo.	

EAEPOC: exacerbación aguda de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica; mMRC: escala modificada de la disnea; FEV1: volumen espiratorio máximo en el primer segundo

^aComorbilidad significativa grave: cardiopatía isquémica reciente, insuficiencia renal crónica, hepatopatía.

Los procedimientos diagnósticos invasivos en la EAEPOC se circunscriben al broncoaspirado selectivo (BAS), el cepillado bronquial mediante catéter telescópico protegido (CTP) y el lavado broncoalveolar (LBA), y a menudo se realizan en el contexto de una infección simultánea del espacio aéreo terminal. El LBA es de elección en el caso de infección de los espacios aéreos distales, mientras que el CTP está más indicado cuando la patología se encuentra en un segmento bronquial [37]. Los puntos de corte vigentes en neumonía para BAS, LBA, y CTP son 10⁶, 10⁴, y 10³ UFC/ml, respectivamente. En la EAEPOC sin afectación del espacio aéreo terminal, la obtención del microorganismo, con independencia de su recuento, permitirá disponer del antibiograma para optimizar el tratamiento. Estos procedimientos diagnósticos se deben plantear en pacientes con EAEPOC muy graves, inmunodeprimidos, o ante situaciones de fracaso terapéutico.

En resumen, podemos decir que en pacientes con una mayor gravedad de la EAEPOC, ante el fracaso al tratamiento antibiótico previo o en aquellos con factores de riesgo de resistencia, es imprescindible hacer cultivos del esputo e incluso toma de muestras invasivas del pulmón para identificar los microorganismos causales.

ESTRATIFICACIÓN DE LA GRAVEDAD Y DECISIÓN DE INGRESO

Las guías GOLD [38] estratifican la gravedad de la EAEPOC en función de diferentes parámetros clínicos (tabla 2). No obstante, también serían aplicables para este fin las escalas utilizadas para estratificar la gravedad de los pacientes infectados, como los sistemas de triaje estructurado [39], la escala *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) [40,41] o los biomarcadores de respuesta inflamatoria sistémica.

Una de las decisiones más importantes en el manejo de los pacientes con EAEPOC radica en la elección del lugar donde se debe realizar el tratamiento de forma eficaz y con el máximo margen de seguridad para el paciente. Esta decisión tiene diferentes posibilidades, entre las que se encuentran, el tratamiento ambulatorio, en una residencia o un centro socio-sanitario, el ingreso en unidades vinculadas a urgencias, la hospitalización a domicilio, la hospitalización convencional, las unidades especiales de atención y monitorización o el ingreso en el servicio o unidad de Medicina Intensiva (SMI). Esta decisión tiene una importante repercusión en los recursos que se van a dedicar a la atención del paciente en función del riesgo potencial de

Tabla 3 Criterios de hospitalización según las guías GOLD [38].

- 1.- Respuesta insuficiente al tratamiento inicial urgente.
- 2.- Datos de gravedad de nueva aparición (alteración del nivel de conciencia, o distrés respiratorio).
- 3.- Deterioro importante de la situación basal del paciente acompañado de aumento en la necesidad de oxígeno o aparición de dificultad respiratoria.
- 4.- Pacientes con EPOC severo por ejemplo con FEV1 inferior al 50%.
- 5.- Historia clínica de exacerbaciones frecuentes o ingresos hospitalarios por reagudización.
- 6.- Comorbilidades severas o situación de fragilidad.
- 7.- Insuficiente apoyo o soporte domiciliario.

FEV1: volumen espiratorio máximo en el primer segundo

la agudización y sabiendo que esta decisión debe tomarse de la forma más rápida posible (fundamentalmente en el caso de episodios que puedan comprometer la vida del paciente) para evitar un retraso en la aplicación de tratamientos adecuados que lleven a una peor evolución en materia de morbimortalidad y coste sanitario [42]. Debemos tener en cuenta que un 80% de los episodios de reagudización pueden ser tratados de forma ambulatoria tras recibir un tratamiento inicial adecuado [43], bien en su centro de salud o en los servicios de urgencias hospitalarios. Las guías GOLD [38] hace una propuesta de criterios de hospitalización, que se recogen en la tabla 3.

En la actualidad, se están creando sistemas de atención intensiva a domicilio, bien con soporte tecnológico y sistemas de telemonitorización, o bien con sistemas de incremento de la atención domiciliaria. Estos sistemas excluyen a los pacientes en peor situación clínica (disminución del nivel de conciencia o acidosis con pH inferior a 7,35, cambios radiológicos o electrocardiográficos agudos, necesidades de VMI, comorbilidades significativas o escaso soporte social) [44].

Las unidades de corta estancia son alternativas a la hospitalización convencional, donde ingresan pacientes estables desde un punto de vista respiratorio y hemodinámico, con respuesta al menos parcial al tratamiento inmediato, que no requiere procedimientos diagnósticos ni terapéuticos complejos y que, probablemente, van a recuperarse en un corto periodo de tiempo (48-72 horas) [45]. También pueden ser candidatos al ingreso en este tipo de unidades los pacientes que inicialmente presenten criterios de derivación a hospitalización a domicilio y que no reúnan las condiciones psicosociales y/o familiares para ello [46,47].

Las unidades de hospitalización a domicilio (UHD) se han ido consolidando en los últimos años como una alternativa eficaz, segura y eficiente en el manejo de los pacientes con EAPOC. Diversos estudios evidencian que permiten la recuperación del paciente exacerbado sin un aumento de la tasa de reingresos, recaídas o fracasos terapéuticos. [48]. La guía española de la EPOC (GesEPOC) considera que la UHD representa una alternativa asistencial en estos pacientes si no presentan acidosis respiratoria [49]. En el domicilio del paciente, y bajo supervisión del personal de la UHD, se pueden llevar a cabo las terapias respiratorias necesarias (oxigenoterapia, aerosoltera-

pia y ventilación no invasiva domiciliaria) para el tratamiento de la descompensación, así como otros tratamientos típicos en las exacerbaciones respiratorias como esteroides intravenosos u orales y antibioterapia oral o intravenosa.

En cuanto a la necesidad de ingreso en el SMI, debe considerarse ante la aparición de datos de insuficiencia respiratoria grave. Esta decisión debe ser tomada de forma precoz ya que existe evidencia que muestra que el retraso del ingreso en el SMI o del inicio de un soporte ventilatorio adecuado puede empeorar el pronóstico, aumentar el riesgo de complicaciones e incrementar el tiempo de ventilación mecánica y estancia en el SMI y en el hospital [50]. En general, se debe considerar el ingreso en el SMI en aquellos episodios de agudización acompañados de frecuencia respiratoria superior a 30 rpm, empleo de musculatura accesoria, cambios agudos en el nivel de conciencia, hipoxemia que no responde a tratamiento con oxígeno suplementario con FiO2 superior al 40% o hipercapnia con pH inferior a 7,25, inestabilidad hemodinámica o riesgo inminente de parada cardiorrespiratoria [38, 51], y siempre que no exista una limitación del esfuerzo terapéutico,

Dependiendo de la organización de cada centro hospitalario, se pueden crear sistemas de transición rápida que permitan escalar la atención de estos pacientes entre zonas convencionales de hospitalización, unidades de cuidados intermedios respiratorios o SMI. Para ello, estas transiciones deben ser adecuadas, con trabajo multiprofesional y multidisciplinar y no retrasar las posibles actuaciones como la utilización de ventilación mecánica no invasiva o la necesidad de intubación y ventilación mecánica convencional. En función de esta organización, se pueden estratificar diferentes niveles de monitorización, con sistemas de alerta y tratamiento en función de la prioridad clínica de cada paciente [52-54].

RECOMENDACIONES DEL TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO

Indicación de antibiótico. El tratamiento antibiótico no está recomendado para todos los pacientes con exacerbación, ya que su etiología no está siempre relacionada con una infección bacteriana. Para realizar la recomendación de instaurar antibioterapia en la EAPOC se debe valorar tanto la gravedad

del episodio como las características de la presentación clínica que identifiquen síntomas y signos que sugieran la presencia de infección bacteriana.

Diversos estudios, incluyendo metaanálisis y revisiones sistemáticas, muestran que entre los pacientes con exacerbación tratados con antibioterapia existe una menor probabilidad de fracaso terapéutico y un mayor tiempo hasta la siguiente exacerbación [55]. No obstante, existe un grupo importante de pacientes, entre los no tratados con antibiótico, que no presenta fracaso terapéutico. Esta circunstancia hace necesario identificar mejor los pacientes que requieren su administración.

Clásicamente se han utilizado los criterios de Anthonisen [56] (disnea, incremento del volumen del esputo o de su purulencia) para decidir la instauración de la antibioterapia. Estos criterios siguen estando vigentes. La presencia de estos tres síntomas cardinales son indicación de tratamiento antibiótico. No obstante, la purulencia del esputo es el signo clínico clave, ya que ésta se relaciona con más frecuencia con el aislamiento bacteriano [57]. Por este motivo, su presencia de manera aislada en un paciente con una EAEPOC de riesgo moderado o alto es también indicación de antibioterapia. En este sentido, Llor C et al. [58] demostró en un ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo y multicéntrico en pacientes con EPOC moderada (FEV1 >50%) que los pacientes con purulencia de esputo tratados con amoxicilina-clavulánico presentaban una menor tasa de recaídas. Nestor Soler et al. [59] mostraron tasas similares de curación y de fracaso si se trataba con antibióticos a los pacientes con purulencia y sin antibiótico a aquellos con esputo mucoso.

El otro aspecto clave es la gravedad del episodio. En pacientes con exacerbación grave y necesidad de ventilación mecánica, la ausencia de antibiótico se asocia a una mayor mortalidad y aparición de neumonía [60,61], por lo que en estos casos también está indicada su prescripción. En el resto de supuestos, el beneficio de su administración no es claro, al no demostrarse diferencias en el fracaso terapéutico ni en la mortalidad [44].

Biomarcadores en la decisión de instaurar tratamiento antibiótico. El uso de los biomarcadores se ha estudiado en la EAEPOC por su capacidad de racionalizar la indicación o duración de los antibióticos. Diversos estudios han mostrado que guiar la indicación de instaurar la antibioterapia basándose en el nivel de procalcitonina (PCT) tiene ventajas sobre la prescripción estándar [62]. Su incorporación a un algoritmo de decisión, tanto para pacientes ambulatorios como hospitalizados, reduce tanto las prescripciones de antibiótico como su duración total en comparación con la práctica habitual, por lo que resulta eficaz en la medicina personalizada [63].

Un reciente meta-análisis [64] que incluyó 8 ensayos clínicos con un total de 1.062 pacientes mostró que el uso de antibióticos es menor (RR 0.56, 0.43-0.73) cuando se utiliza PCT sin un efecto negativo en el fracaso terapéutico, la recurrencia o la mortalidad. No obstante, se concluye que la calidad de la evidencia es moderada-baja por problemas metodológicos o escaso tamaño muestral de los estudios analizados. Otros estudios han documentado que existe un menor número de días de

antibióticos, sin diferencias en el desenlace clínico, cuando la terapia antibiótica se guía por PCT [65,66]. Por el contrario, un estudio recientemente publicado no encontró una disminución en la prescripción de antibióticos guiándose por PCT en una población que consultaba por infección de vías respiratorias baja [67]. Sin embargo, debe considerarse que la no adherencia al protocolo del estudio alcanzó a uno de cada tres pacientes evaluados.

En referencia a los puntos de corte de la PCT, los estudios recomiendan no administrar antibioterapia a aquellos pacientes con PCT < 0,1 ng/mL, ya que se considera ausencia de infección bacteriana; con un valor entre 0,1-0,25 ng/mL la infección es solo posible y los antibióticos son desaconsejados o aconsejados en función de la situación clínica de gravedad o no del paciente; por último, con un nivel > 0,25 ng/mL el antibiótico es recomendado. En algunos diseños, se aconseja repetir la PCT y realizar una re-evaluación clínica a las 6 y 24 horas si la decisión fue no administrar antibiótico.

Existen menos estudios realizados con la proteína C reactiva (PCR). Miravittles M et al. [68] encontraron que hay un mayor riesgo de fracaso terapéutico en la exacerbación si el nivel de PCR \geq 40 mg/L.

Elección del antibiótico. La elección del antibiótico debe basarse en la gravedad de la exacerbación, la etiología probable, evaluando el riesgo de infección por microorganismos multirresistentes, las tasas de resistencias locales a los antimicrobianos y el perfil del paciente, es decir, su comorbilidad, número de exacerbaciones previas y situación funcional basal [69]. Existen estudios que muestran la baja adherencia (61%) a las recomendaciones de las guías GOLD en la práctica clínica habitual en diferentes hospitales europeos [70].

Los microorganismos clave, cuya cobertura debe estar siempre garantizada, son *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, y *S. pneumoniae*. La cobertura de patógenos atípicos no se requiere generalmente a menos que existan criterios clínicos específicos que sugieran su presencia.

El tratamiento empírico inicial habitualmente se debe realizar con amoxicilina-clavulánico, una cefalosporina de tercera generación (ceftriaxona, cefotaxima o cefditoreno) o una fluoroquinolona (levofloxacino o moxifloxacino). Para el empleo de macrólidos, también recogidos en las guías internacionales, hay que conocer la epidemiología local respecto a su tasa de resistencia frente al neumococo. En general, se recomienda utilizar un antibiótico diferente al usado en los últimos 3 meses para reducir la probabilidad de resistencias, lo que está probado para el *S. pneumoniae* [71]. En la tabla 4 se describen las recomendaciones del tratamiento empírico en función de la gravedad y la etiología probable. De cara a elegir el tratamiento empírico adecuado, es fundamental evaluar los factores de riesgo para la infección por patógenos resistentes, ya que la infección por estos microorganismo se asocia con un peor pronóstico. Por tanto, la cobertura de microorganismos multirresistentes debe considerarse evaluando la gravedad de la exacerbación y las características de los pacientes [72] (tabla 5).

Tabla 4 Recomendaciones de tratamiento antibiótico empírico en la EAPOC		
Gravedad de EAPOC	Microorganismos	Antibiótico de elección
Agudización leve	<i>H. influenzae</i>	Amoxicilina-ácido clavulánico
	<i>S. pneumoniae</i>	Cefditoreno
	<i>M. catarrhalis</i>	Levofloxacino ^a
		Moxifloxacino ^a
Agudización moderada	<i>H. influenzae</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>M. catarrhalis</i>	Vía oral:
		Amoxicilina-ácido clavulánico
		Cefditoreno
		Levofloxacino ^a Moxifloxacino ^a
Agudización grave-muy grave sin riesgo de infección por <i>Pseudomonas</i> spp.	+ <i>S. pneumoniae</i> con sensibilidad reducida a penicilina Enterobacteriaceae	Vía intravenosa:
		Amoxicilina-ácido clavulánico
		Ceftriaxona
		Cefotaxima Levofloxacino ^a Moxifloxacino ^a
Agudización grave-muy grave con riesgo de infección por <i>Pseudomonas</i> spp.	Todos los anteriores	β -lactámico con actividad antipseudomónica ^b
	+ <i>P. aeruginosa</i>	Alternativa: quinolonas ^a con actividad antipseudomónica ^c

EAPOC: exacerbación aguda de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

^aFDA y EMA recomiendan evitar fluoroquinolonas si existe alternativa terapéutica debido a sus efectos adversos

^bPiperacilina-tazobactam, ceftazidima, cefepima, meropenem, ceftolozano-tazobactam, ceftazidima-avibactam

^cCiprofloxacino 500-750 mg cada 12 horas o levofloxacino 500 mg cada 12 horas

A la hora de seleccionar el tratamiento antibiótico, existen importantes variables como la tasa de erradicación bacteriológica y la rapidez de acción, aspectos que pueden prevenir las recaídas y aumentar el tiempo hasta la siguiente exacerbación. Las quinolonas logran una mayor intervalo de tiempo hasta la siguiente exacerbación, por lo que estarían indicadas en los pacientes de mayor riesgo [73].

Por otra parte, la FDA publicó en 2016 un anuncio de seguridad para las fluoroquinolonas, advirtiendo de sus efectos secundarios sobre el sistema nervioso central, neuropatía periférica y tendinitis o ruptura del tendón de Aquiles, que pueden no ser reversibles. Recientemente, en 2018, la misma FDA ha ampliado los efectos adversos relacionados con esta familia de antibióticos, incluyendo enfermedades psiquiátricas (alucinaciones, psicosis, confusión, depresión, ansiedad y paranoia) y efectos sobre el control glucémico (tanto hiperglucemia como hipoglucemia). Existe un riesgo potencial de hipoglucemia que en ocasiones provoca el coma, ocurriendo con mayor frecuencia en los ancianos, pacientes con insuficiencia renal y diabéticos [74]. Debido a estos efectos adversos, la FDA recomienda evitar la prescripción de fluoroquinolonas específicamente en las EAPOC cuando existen otras opciones terapéuticas, ya que el riesgo potencial de efectos adversos supera el posible beneficio de su utilización [74]. La

EMA, en su último informe al respecto, recomienda igualmente limitar la utilización de fluoroquinolonas a las situaciones en que no existe otra alternativa [75].

En relación con el tratamiento frente a *Pseudomonas* spp, se debe valorar en el paciente hospitalizado la instauración de tratamiento antibiótico combinado (β -lactámico más aminoglucósido o quinolona), al menos inicialmente, de cara a aumentar la probabilidad de que uno de los dos antimicrobianos seleccionados tenga actividad frente a la *Pseudomonas* spp y para prevenir la selección de cepas mutantes resistentes. En los pacientes más comprometidos podría plantearse la prescripción del β -lactámico en infusión continua, tras una dosis de carga, de cara a disminuir rápidamente la carga bacteriana. Esto no puede realizarse con los carbapenémicos ya que no son estables a temperatura ambiente, aunque el meropenem podría administrarse en perfusión extendida [76].

Respecto a los aminoglucósidos, indicar que tobramicina presenta mayor actividad intrínseca frente a *Pseudomonas* spp, pero amikacina resulta activa frente a un mayor número de aislados, ya que se inactiva por un menor número de enzimas. La combinación de un aminoglucósido con un β -lactámico puede resultar sinérgica *in vitro* frente a bacilos gramnegativos por el aumento de la permeabilidad de la membrana externa [76].

Tabla 5 Potenciales resistencias en función de las características del paciente y la situación clínica de gravedad de la EAEPOC		
Características del paciente	Signos de fracaso respiratorio	Potenciales resistencias encontradas
Leve <ul style="list-style-type: none"> · FEV1 basal > 50% basal · <3 exacerbaciones/año · No hospitalizaciones por exacerbación en el último año 	Ninguno	No significativas
Moderado <ul style="list-style-type: none"> · FEV1 basal 36-50% · ≥ 3 exacerbaciones/año · 1 hospitalización/año · ≥65 años de edad 	No amenaza la vida: <ul style="list-style-type: none"> · Uso de musculatura accesoria · FR > 30 respiraciones/minuto · Hipercapnia aguda (pH 7.26-7.34) · Hipoxemia mejorada con cánula nasal 	<ul style="list-style-type: none"> · <i>Haemophilus influenzae</i> y <i>Moraxella catarrhalis</i> productores de betalactamasas · <i>S. pneumoniae</i> con sensibilidad reducida a penicilina
Grave <ul style="list-style-type: none"> · FEV1 basal ≤35% · ≥ 3 exacerbaciones/año · ≥ 2 hospitalizaciones/año · ≥ 65 años de edad 	Amenaza de vida (signos superiores + cualquiera de los siguientes): <ul style="list-style-type: none"> · Hipercapnia aguda (pH ≤7.25) · Estado mental alterado · Hipoxemia significativa que requiere ventilación mecánica (incluida la no invasiva) 	Igual a previo + evaluar los factores de riesgo para <i>P. aeruginosa</i> : <ul style="list-style-type: none"> · Presencia de bronquiectasias · Antibióticos en los últimos 90 días · Cultivo respiratorio previo de <i>P. aeruginosa</i> · Historial de intubación · Esteroides crónicos · Exacerbaciones frecuentes · Residencia en centro de larga estancia

EAEPOC: exacerbación aguda de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FR: frecuencia respiratoria. FEV1: volumen espiratorio máximo en el primer segundo Adaptado por Anderson J, et al.[72] de Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 2017. Disponible en: <http://goldcopd.org/>.

Por otra parte, la difusión al parénquima pulmonar de fluoroquinolonas, especialmente levofloxacino, es mayor que para β -lactámicos y aminoglucósidos.

Recientemente se han introducido en terapéutica dos nuevos antibióticos: ceftolozano, una cefalosporina activa frente a la mayoría de cepas resistentes al resto de β -lactámicos, y avibactam, un inhibidor de β -lactamasas capaz de bloquear las β -lactamasas de tipo AmpC, incluyendo aquellas producidas por *P. aeruginosa*. Ceftolozano-tazobactam es activo aproximadamente frente a un 95% de aislados y la asociación de ceftazidima-avibactam recupera la sensibilidad a ceftazidima de cerca del 80% de cepas resistentes. Ceftolozano-tazobactam presenta una tasa de sensibilidad mayor frente a *Pseudomonas* multirresistentes y extremadamente resistentes y CMI más bajas que ceftazidima-avibactam. El paciente EPOC es un potencial beneficiario de estos nuevos antipseudomónicos. En estos pacientes existen nichos de persistencia de *Pseudomonas* spp, están sometidos a presión antibiótica por las múltiples exacerbaciones y la difusión al moco bronquial de los antimicrobianos es muy baja. Además, dosis subinhibitorias de los antipseudomónicos clásicos (ceftazidima, piperacilina-tazobactam, carbapenem) son capaces de seleccionar cepas mutantes con

relativa facilidad. Por tanto, en caso de aislamiento previo o riesgo de *Pseudomonas* multirresistente en una agudización grave, con sepsis (definida como fallo de 2 ó más órganos), podría considerarse la administración de ceftolozano-tazobactam o ceftazidima-avibactam como antipseudomónicos de elección [76]. Ambas son también activas frente a β -lactamasas de espectro extendido (BLEE) producidas por enterobacterias, luego podrían ser empleadas en estrategias terapéuticas de ahorro de carbapenémicos.

Se recomienda una duración de tratamiento antibiótico no superior a 5-7 días. Esta tendencia está justificada por contribuir a la eficacia, con menores efectos adversos e impacto en las resistencias. Una revisión sistemática de 10 ensayos aleatorizados demostró que tratamientos de ≤ 7 días, en comparación con mayor número de días, no provoca más fracaso terapéutico, aunque los estudios incluidos no son homogéneos [77]. En el caso de infección por *P. aeruginosa* el tratamiento puede prolongarse hasta 10-14 días.

Uso de tratamiento antibiótico inhalado. Existen escasos estudios realizados con el uso de tratamiento antibiótico inhalado específicamente en los pacientes con AEPOC. No obstante,

Tabla 6	Criterios específicos de ingreso en un programa TADE
<ul style="list-style-type: none"> - Necesidad de administración de antimicrobiano endovenoso por no existir otras opciones o no ser recomendables - Disponibilidad de acceso venoso adecuado en calibre y localización al tipo de fármaco y la duración prevista del tratamiento - Administración de la primera dosis del antibiótico en el hospital salvo en casos seleccionados - Nivel de comprensión y colaboración adecuado del enfermo y el cuidador acerca del tratamiento propuesto. 	

TADE: Tratamiento antibiótico domiciliario endovenoso

la mayoría de los trabajos realizados para evaluar la efectividad de la terapia antibiótica inhalada se han realizado en población con bronquiectasias, en los cuales la EPOC puede ser una comorbilidad acompañante. Dal Negro *et al.* [78] evaluó el uso de tobramicina inhalada en la respuesta clínica e inflamatoria en un pequeño grupo de pacientes con *P. aeruginosa* resistente y EPOC grave (>50%), constatando a los 6 meses una menor infección crónica (interpretado como menor presencia de interleuquina 1-beta, interleuquina 8 y proteína catiónica eosinófila) y una erradicación o disminución de la carga bacteriana.

Se han empleado en algunos estudios levofloxacino o aztreonam inhalados, generalmente en pacientes con colonización por *P. aeruginosa*, sin reducir el número de exacerbaciones ni la duración de éstas [79]. Sin embargo, colistina inhalada sí demostró un descenso en el número y duración de las exacerbaciones [80].

Indicaciones de tratamiento antiviral. La implicación de las infecciones víricas como desencadenantes de la EAPOC, en ocasiones asociados a bacterias, está bien establecida y documentada desde el punto de vista clínico y microbiológico [17, 81]. Datos epidemiológicos demuestran que las exacerbaciones son más frecuentes en los meses de invierno y muchas tienen el antecedente de un resfriado común, lo que sugiere el papel casual de los virus en las exacerbaciones [82]. Por otro lado, los modernos procedimientos microbiológicos (PCR) han detectado virus en muestras respiratorias hasta en un 50% de las EAPOC, entre los que destacan rinovirus, influenza, parainfluenza y adenovirus [83]. Asimismo, estudios experimentales han demostrado la aparición de una exacerbación tras inocular virus a pacientes con EPOC y detectarlos en muestras respiratorias, seguido de la resolución de los síntomas con el aclaramiento viral [84]. Además, los pacientes con EPOC parecen ser más proclives a estas infecciones víricas debido a una alteración en la respuesta inmune antiviral, mediada por un déficit de interferones de acción antiviral, y por la sobreexpresión de moléculas de adhesión intracelular (ICAM-1) utilizadas por los virus para introducirse en las células respiratorias [81,84,85].

A pesar de estas evidencias, la falta de fármacos antivirales y vacunas frente a la mayoría de estos agentes, hace que en la actualidad la estrategia antiviral en la EPOC quede limitada a la gripe mediante la vacunación anual y al uso precoz de oseltamivir [86,87]. La EAPOC constituye una de las indicaciones de tratamiento con oseltamivir en el paciente infectado por virus Influenza.

Antibioterapia en Hospitalización a Domicilio. El tratamiento antimicrobiano endovenoso en domicilio (TADE) se ha mostrado seguro y efectivo en el tratamiento de infecciones moderadamente graves y que requieren tratamientos antibióticos prolongados [88], incluso en poblaciones vulnerables (infectados por bacterias multirresistentes o pacientes ancianos) [89-91].

Existen escasos estudios publicados específicamente sobre TADE y EPOC, aunque varios de ellos están publicados en España. Montón *et al.* evidenciaron la seguridad y efectividad del TADE autoadministrado por el paciente o el cuidador en el manejo de infecciones respiratorias en pacientes con enfermedad respiratoria crónica y que son ingresados en UHD directamente desde el hospital de día de Enfermedades Respiratorias, lo que permitió evitar tanto las asistencias a los servicios de urgencias como los ingresos hospitalarios en unidades convencionales [92]. Por su parte Garde *et al.*, mostraron la efectividad y seguridad del TADE en 111 episodios de pacientes con EPOC grave y muy grave con infección respiratoria por *P. aeruginosa*, siendo el tratamiento administrado más frecuente la biterapia con ceftazidima y tobramicina [93]. Por último, Ponce *et al.* han publicado recientemente un estudio multicéntrico en el que han participado 27 hospitales españoles y que incluye un elevado número de episodios (562 episodios en 361 pacientes) de pacientes con EPOC GOLD III y IV que recibieron TADE por infección de causa bacteriana. En este estudio la bacteria más frecuentemente aislada fue *P. aeruginosa* (38% de casos) y el antibiótico más utilizado fue piperacilina-tazobactam, objetivándose una elevada efectividad del TADE, con sólo un 5,5% de retornos al hospital desde UHD, así como una elevada seguridad del mismo. La mayoría de pacientes (89,3%) no presentaron ningún efecto adverso relacionado con los fármacos o con complicaciones del catéter venoso. Tampoco se objetivaron diferencias en la efectividad y seguridad cuando el TADE fue autoadministrado por el paciente/cuidador con respecto al administrado por enfermería [94].

La mayor parte de los estudios publicados han evidenciado que el TADE es coste-efectivo en comparación con la hospitalización convencional. González-Ramallo *et al.* han publicado recientemente un estudio en que el TADE en las UHD representó un ahorro en el coste/día de un 81% en comparación con el coste/día del paciente ingresado en hospitalización convencional [95]. Otras ventajas del TADE son la liberación de camas hospitalarias, ya sea por reducción de la estancia hospitalaria,

Tabla 7 Dosis recomendada de los principales antibióticos

Antibiótico	Dosis recomendada
Amoxicilina-ácido clavulánico ^a	875/125 mg cada 8 horas vo 2.000/125 mg cada 12 horas vo 1 - 2 g/200 mg cada 6-8 h iv
Cefditoreno ^b	400 mg cada 12 horas vo
Moxifloxacino	400 mg cada 24 horas i.v./v.o.
Levofloxacino	500 mg cada 12-24 horas i.v./v.o.
Ciprofloxacino	500 mg cada 12 horas vo 400 mg cada 12 horas iv
Ceftriaxona	1-2 g cada 12-24 horas iv
Cefotaxima	1-2 g cada 6-8 horas iv
Cefepima	2 g cada 8 horas iv
Ceftolozano-tazobactam	1-2/0,5-1g/8 horas iv
Ceftazidima-avibactam	2/0,5 g cada 8 horas iv
Piperacilina-tazobactam	4/0,5 g cada 6 horas iv
Meropenem	1-2 g cada 8 horas iv

^aLa administración con comida retrasa la absorción.

^bLa biodisponibilidad aumenta significativamente si se administra con comida y disminuye si se administra con antiácidos.

por evitar ingresos o por una menor frecuencia de aparición de infecciones asociadas a los cuidados sanitarios [96]. En la tabla 6 se muestran los criterios específicos de ingreso en un programa TADE [97].

Las modalidades de administración del antibiótico dentro de los programas TADE son básicamente cuatro (vía intravenosa directa, infusión por gravedad, dispositivos de infusión electrónicos con multiprogramas y dispositivos de infusión elastoméricos) y se seleccionará una u otra dependiendo de las características del antimicrobiano a infundir (estabilidad tras su dilución, perfil de seguridad, volumen mínimo de la dilución y número de dosis), de las características del paciente/cuidador y de los recursos disponibles en cada centro [98].

En relación con las recomendaciones antibióticas, en el caso del TADE en pacientes con EAEPOC por una infección bacteriana no se recomienda el uso de amoxicilina-clavulánico por su inestabilidad una vez reconstituido. Por lo demás, las pautas de tratamiento antimicrobiano para las infecciones respiratorias en los programas TADE deben ser las mismas que la de los pacientes en hospitalización convencional, incluyendo los antibióticos antipseudomónicos. Así mismo, la duración del TADE será la misma que la de los pacientes ingresados en el hospital [99]. La tabla 7 recoge las dosis recomendadas para los antibióticos recomendados.

Terapia secuencial antibiótica. La terapia secuencial antibiótica (TSA) se define como el cambio de la vía intravenosa a la vía oral en el momento en que un paciente que recibe

antimicrobianos por una infección alcanza la estabilidad clínica e inicia el período de mejoría clínica. La estabilidad clínica se define por la ausencia de fiebre en las últimas 12 horas, la mejoría tanto objetiva como subjetiva de las manifestaciones clínicas locales, la tendencia a la normalización del recuento leucocitario y la posibilidad de mantener una ingesta oral adecuada [100].

La TSA se ha mostrado segura, sin menoscabo alguno de la eficacia que presentaban los tratamientos potentes y de amplio espectro mantenidos durante todo el tratamiento. [101]. Con ello se consigue evitar la presión antibiótica que conduce a la selección de resistencias, reducir los efectos secundarios de la antibioterapia y evitar las complicaciones derivadas de la administración endovenosa, facilitando el alta hospitalaria del paciente.

Cuando el patógeno responsable de la infección respiratoria ha sido aislado y su susceptibilidad a los antibióticos determinada, la TSA puede administrarse sin problemas importantes. Sin embargo, cuando no existe diagnóstico microbiológico y el tratamiento se ha instaurado de forma empírica es cuando la TSA es más arriesgada. En estos casos, y ante una respuesta favorable a un antibiótico administrado por vía intravenosa, es aconsejable utilizar el mismo tratamiento empleado inicialmente o antibióticos equivalentes con respecto al espectro de actividad [102]. Sin embargo, hay que tener en cuenta que no es siempre predecible que la respuesta clínica se vaya a mantener cuando cambiamos el tratamiento a vía oral con un antibiótico de la misma o distinta clase.

El antibiótico oral utilizado en la TSA debería tener un espectro similar al intravenoso (iv) inicial, una buena biodisponibilidad, una buena tolerancia y un bajo potencial para seleccionar resistencias.

De esta manera, los pacientes en tratamiento intravenoso con amoxicilina-clavulánico, quinolonas, macrólidos o clindamicina continuarán con el mismo antibiótico administrado por vía oral, ya que todos ellos presentan una buena biodisponibilidad por dicha vía. Los pacientes en tratamiento con cefalosporinas pueden continuar el tratamiento oral con cefditoreno, ya que dispone de un espectro similar [102]. En pacientes que estén recibiendo tratamiento antibiótico intravenoso sin posibilidad de cambiar a tratamiento oral por la ausencia de formulación oral adecuada para la cobertura que estos ofrecen, se puede plantear el alta de hospitalización convencional con un programa TADE en régimen de UHD y completar en su domicilio el tiempo de tratamiento antibiótico necesario [103].

CONSIDERACIONES DEL TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EN POBLACIONES ESPECIALES

Anciano. La edad, por sí misma, no modifica la indicación del tratamiento antibiótico en la EAEPOC.

El anciano tiene mayor riesgo de sufrir fracaso terapéutico y reacciones adversas a los medicamentos debido a las alteraciones farmacocinéticas y farmacodinámicas producidas por los cambios fisiológicos secundarios al envejecimiento, las enfermedades crónicas asociadas y a las interacciones medicamentosas consecuencia de la polifarmacia [104-106]. El envejecimiento puede afectar a los siguientes parámetros farmacocinéticos: 1) la disminución o retraso de la absorción oral de antibióticos, especialmente de aquellos pH dependientes (ej: cefuroxima-axetilo); 2) el incremento de la concentración plasmática de antibióticos hidrofílicos (ej: β -lactámicos y aminoglucósidos), de la vida media de antibióticos lipofílicos (ej: fluoroquinolonas y macrólidos), y de la concentración libre de antibióticos ácidos (ej: ceftriaxona); 3) la disminución del metabolismo de primer paso y la inhibición/inducción del metabolismo de los fármacos que se metabolizan por la vía del citocromo P450 (ej: eritromicina); y el 4) el aumento de la vida media de los antibióticos eliminados por vía renal (ej: cefalosporina, aminoglucósidos, quinolonas) [104-106]. Los parámetros farmacodinámicos también puede verse modificados en el mayor, y, por tanto, siempre que sea posible debe valorarse la concentración mínima inhibitoria o bactericida del antibiótico en los aislamientos y los perfiles de sensibilidad [105,106].

En el anciano, las dosis e intervalos de los antibióticos estarán determinadas por el peso (índice de masa corporal) y el aclaramiento de la función renal calculado por la fórmula de Cockcroft-Gould o de MDRD. Además, se considerará la historia previa de prescripción antibiótica y la relación entre parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos para asegurar la máxima erradicación bacteriana [105]. Se han descrito numerosos fármacos que pueden interactuar con ciertos

antibióticos incrementando el riesgo de toxicidad. Entre ellos, antagonistas de la vitamina K (riesgo de sangrado con aminopenicilinas, cefalosporinas, metronidazol y eritromicina), antiplaquetarios (riesgo de sangrado con aminopenicilinas, cefalosporinas), digital (riesgo de intoxicación con penicilinas y macrólidos), antagonistas del calcio no dihidropiridínicos (riesgo de fibrilación ventricular con eritromicina o claritromicina), teofilina (riesgo de convulsión con macrólidos), diuréticos de asa (riesgo de ototoxicidad y nefrotoxicidad con aminoglucósidos y cefalosporina), inhibidores de la recaptación de la serotonina (riesgo de síndrome serotoninérgico con linezolid), alopurinol (riesgo de rash con ampicilina y amoxicilina), fármacos que alarguen el intervalo QT (riesgo de QT alargado con macrólidos y quinolonas) y estatinas (riesgo de rabdomiolisis con macrólidos) [106,107].

Inmunodeprimidos. La situación de la EPOC es capaz de modificar la vulnerabilidad infecciosa de otros procesos respiratorios o inmunes. Del mismo modo, la aproximación diagnóstico-terapéutica del paciente con EPOC se ve afectada por el grado de inmunosupresión que marcan en el paciente otros procesos concomitantes (corticoterapia, hemopatía, tumor sólido, quimioterapia). En estos pacientes la EAEPOC podría ser causada por otra etiología no sospechada y en una forma clínica pauci u óligo sintomática. La evaluación del paciente EPOC con inmunosupresión debe ser intensiva en la búsqueda etiológica (tomografía computerizada, broncoscopia). Entre los agentes oportunistas capaces de desencadenar o perpetuar una exacerbación en el EPOC se encuentran las micobacterias no tuberculosas (MNT) (sobre todo *Mycobacterium avium*, *M. Kansasi*), otras bacterias menos habituales (en especial *Nocardia* spp), los hongos filamentosos (*Aspergillus fumigatus*) y los virus neumotropos (VRS, metaneumovirus, EBV, CMV).

Las MNT se aíslan ocasionalmente en el paciente EPOC corticodependiente. Ante la persistencia de la disnea, en ausencia de otras causas de la exacerbación y con aislamiento de estas MNT, se recomienda comenzar tratamiento con la combinación de un macrólido (azitromicina, claritromicina), rifampicina (o rifabutina) y etambutol durante un mínimo de 2-3 meses, pudiendo llegar hasta los 12 en función de la frecuencia e intensidad de las exacerbaciones y el grado de inmunosupresión del paciente [108].

El aislamiento en cultivo de esputo de *A. fumigatus* en el paciente EPOC puede traducir desde una colonización a una enfermedad invasiva (traqueobronquitis, aspergilosis pulmonar crónica, aspergiloma), apareciendo con más frecuencia en los estadios de GOLD avanzados [109]. En un paciente EPOC con infección probable por *Aspergillus* spp, esto es, con presencia o persistencia de exacerbación, lesión radiológica (en radiografía convencional o tomografía computerizada) y uno o varios cultivos positivos para *Aspergillus* spp, en el que se han descartado o tratado otras causas bacterianas de la exacerbación, se recomienda iniciar tratamiento con voriconazol o anfotericina B liposomal [110].

ACTITUD ANTE EL FRACASO CLÍNICO

El fracaso clínico en la EAEPOC, definida como persistencia de los síntomas y signos tras 48-72 horas de tratamiento, ocurre en un 20-25% de los casos. Se han descrito como posibles causas de fracaso las resistencias de los microorganismos al tratamiento antibiótico administrado, la implicación de patógenos no habituales en la etiología, la ausencia del control de la comorbilidad en el paciente o la existencia de un proceso concomitante no diagnosticado (ej: embolia de pulmón o neoplasia de pulmón). Los factores de riesgo para dicha circunstancia son el tratamiento antibiótico inadecuado o insuficiente, determinadas características del paciente (edad \geq 65 años, bronquitis crónica $>$ 10 años de evolución, \geq 3 exacerbaciones en los últimos 12 meses, cardiopatía, hospitalización en los últimos 12 meses) y la gravedad de la propia exacerbación [111, 112].

En la práctica clínica es difícil saber cuál es la verdadera causa, aunque la más frecuentemente identificada es la mala adecuación de las pautas de tratamiento iniciales [30]. Uno de los aspectos modificable es el tratamiento antibiótico, aunque no hay suficiente evidencia sobre dicha intervención.

Los pacientes con EAEPOC deberían ser reevaluados a las 48-72 horas del inicio del tratamiento antibiótico. En caso de persistencia de las manifestaciones clínicas, se debe confirmar que el diagnóstico y el tratamiento se ha hecho correctamente (antibióticos, mucolíticos, broncodilatadores, corticoides, etc.), y considerar el estudio microbiológico del esputo para conocer los patógenos implicados y su perfil de resistencias con objeto de buscar alternativas apropiadas [113]. En el medio ambulatorio, donde existe mayor impedimento logístico a la obtención de un cultivo, el cambio de tratamiento debe basarse en los datos epidemiológicos locales [114]. En los pacientes hospitalizados con formas más graves, el cultivo del esputo debe ser obligado para hacer un tratamiento dirigido y optimizado en función de las propiedades PK/PD, aunque la dificultad de diferenciar la infección activa de la colonización pone de relieve la complejidad de la toma de decisiones. La terapia inhalada, muy habitual en otras infecciones pulmonares crónicas como la fibrosis quística o las bronquiectasias donde se ha mostrado eficaz y segura [115], se ha estudiado poco en la EAEPOC [116]. No obstante, teóricamente parece muy atractiva para microorganismos multirresistentes por la gran concentración que alcanzan los antibióticos en la mucosa bronquial con este procedimiento.

Las nuevas cefalosporinas de 5ª generación (ceftarolina y ceftobiprole) han demostrado actividad frente a los principales agentes desencadenantes de EAEPOC (*H. influenzae*, *M. catarrhalis* y *S. pneumoniae*) [117]. Ambos presentan actividad frente a *S. aureus* resistente a meticilina y ceftobiprole además frente a cepas de *P. aeruginosa* sensibles a antipseudomónicos clásicos.

En infecciones por *Pseudomonas* spp, la presencia de biopelículas dificultan la acción del antibiótico por diversos mecanismos que conducen al fracaso terapéutico: la barrera de difusión física y química, la resistencia a la penetración de éstos

a través de la matriz de exopolisacáridos de la biopelícula y el crecimiento ralentizado de las bacterias en las biopelículas debido a la limitación de nutrientes. La inactivación de los antimicrobianos por polímeros extracelulares, o la modificación enzimática o cambios fenotípicos en las células bacterianas por adquisición de genes de resistencia, y la activación de respuestas de estrés en la bacteria que conduce a cambios en su fisiología, le confieren una gran capacidad de variación e hipermutabilidad [118].

Los antibióticos β -lactámicos presentan actividad bactericida frente a microorganismos en fase de crecimiento rápido. Sin embargo, reducen de manera importante su actividad sobre bacterias asociadas a biopelículas, ya que éstas crecen más despacio por la limitación de nutrientes. A diferencia de estos antimicrobianos, las fluoroquinolonas y la tobramicina mantienen cierta actividad frente a las bacterias en periodo estacionario. Por otra parte, existen evidencias que sugieren la utilidad de los macrólidos en este contexto por su acción antiinflamatoria y la inhibición en la síntesis de alginato [118].

Por último, se deben reconsiderar los factores de riesgo que presente el paciente para infección por patógenos no habituales como los hongos, micobacterias o *Nocardia* spp, especialmente en pacientes inmunodeprimidos. El tratamiento antibiótico de elección de la infección por *Nocardia* spp. sigue siendo las sulfonamidas, asociadas o no a trimetoprim. En pacientes con factores de riesgo de infección fúngica (EPOC grave, inmunodepresión grave, tratamiento con corticoides de larga evolución) y radiología compatible puede estar indicado el tratamiento empírico con voriconazol o anfotericina B liposomal.

En resumen, se recomienda optar por un mejor control de la comorbilidad, consultar los estudios microbiológicos, evaluar la realización de nuevos estudios microbiológicos o la toma de muestras respiratorias con técnicas invasivas, solicitar nuevos estudios de imagen, evaluar la realización de estudios de inmunosupresión y considerar la ampliación del espectro antimicrobiano.

TERAPIA CONCOMITANTE

Oxigenoterapia-ventilación. La oxigenoterapia juega un papel fundamental en el tratamiento de la insuficiencia respiratoria en relación con la EAEPOC. En estos pacientes hay que resolver la situación de hipoxemia y disminución del transporte de oxígeno a los tejidos periféricos, pero teniendo siempre en cuenta la situación de la saturación arterial de oxígeno (SaO_2) basal del paciente y sin inducir fenómenos de hiperoxia relativa que pueden dar lugar a efectos adversos [44].

Es importante la monitorización de la SaO_2 de estos pacientes, el modo de administración de broncodilatadores en nebulización (que puede conducir a un incremento transitorio del flujo de oxígeno administrado) y los periodos de cambio de localización del paciente, manteniendo unos objetivos en la oxigenoterapia que eviten aumentos de los niveles de O_2 arteriales que condicionen fenómenos de hipoventilación y acidosis

respiratoria. Esta situación se debe valorarse con gasometría [115].

El objetivo debe ser mantener una SaO₂ del 90-92% con una PaO₂ superior a 60 mm de Hg, debiendo emplearse para ello la mínima cantidad de oxígeno necesaria para alcanzar dichos valores [37]. En general, si la exacerbación es grave, con hipoxemia grave, se deben emplear sistemas que permitan un ajuste de FiO₂ (sistemas tipo Venturi) y en muchas situaciones son suficientes sistemas de administración de oxígeno de bajo flujo (mediante mascarilla o cánulas nasales).

En los pacientes con EAPOC en los que es preciso iniciar soporte con ventilación mecánica, el tratamiento inicial (salvo situaciones de contraindicación) debe ser el empleo de sistemas de ventilación mecánica no invasiva [116] que se puede administrar a través de diferentes interfaces. La localización para administrar la ventilación mecánica no invasiva, que suele iniciarse en el ámbito de Urgencias, dependerá de las estructuras existentes en cada hospital. Dado que requieren una estrecha monitorización por personal entrenado – médico y enfermera – debe realizarse en Unidades de Cuidados Intermedios Respiratorios que puede depender de la Sala de Hospitalización de Neumología o de la propia Unidad de Cuidados Intensivos. A nuestro juicio es muy importante que haya una buena comunicación entre los diferentes especialistas y niveles asistenciales que tratan a estos pacientes, de modo que puedan estar adecuadamente monitorizados y realizar una rápida intubación y conexión a sistemas de ventilación mecánica invasiva ante el fracaso de la ventilación no invasiva [53,119,120]. El retraso en la intubación en estos pacientes, cuando fracasa el intento de ventilación no invasiva, se asocia con peor pronóstico y aumento del tiempo total de ventilación mecánica.

Un sistema alternativo que ha resultado eficaz en algunos pacientes, sin hipercapnia y sin riesgo de presentarla, es el empleo de cánulas nasales de alto flujo [121], que permiten oxigenación y lavado de CO₂. En la actualidad, no hay grandes series que avalen su empleo en esta indicación, aunque se han descrito buenos resultados y buena tolerancia clínica en series de casos. Tampoco hay estudios definitivos en la actualidad que permitan una recomendación firme sobre el empleo de sistemas de extracción extracorpórea de CO₂ [122].

Broncodilatadores. El primer paso en la atención de una exacerbación es aumentar la dosis o la frecuencia de los broncodilatadores de acción corta, incluidos los beta-agonistas de acción corta como el salbutamol o la terbutalina y los anticolinérgicos como el bromuro de ipratropio [123]. Una vez se logre el control clínico de la exacerbación debe continuarse el tratamiento con broncodilatadores de acción prolongada [124]. El sulfato de magnesio administrado por vía intravenosa en combinación con los broncodilatadores no ha mostrado un efecto broncodilatador ni ventajas en términos de necesidad de ingreso hospitalario, intubación o muerte. En algunos estudios se observa que potencia el efecto broncodilatador de los agonistas beta-2, pero la evidencia es pobre [125,126].

Teofilina. La teofilina intravenosa tiene un efecto broncodilatador modesto. Los datos de la literatura son limitados con respecto al beneficio de su uso. Por otra parte, los efectos secundarios gastrointestinales y cardiovasculares son importantes, así como las interacciones con otros medicamentos, incluidas las quinolonas. Por tanto, las metilxantinas y sus derivados no deben usarse de forma rutinaria en el tratamiento de la exacerbación [124].

Corticoides. Los corticosteroides sistémicos han demostrado beneficios en el tratamiento de las exacerbaciones al mejorar la función pulmonar, acortar el tiempo de recuperación, disminuir la duración de la hospitalización, reducir el fracaso terapéutico y la necesidad de tratamiento médico adicional. Además, mejoran significativamente la función pulmonar y disminuyen el riesgo de futuras exacerbaciones [127]. Por tanto, parece razonable la utilización de corticoides en los pacientes que requieren hospitalización o cuando los pacientes no muestran mejoría con el tratamiento inicial. Si se usan corticosteroides sistémicos, se recomienda una duración de 5 días y dosis de 30-40 mg al día de prednisona vía intravenosa u oral [128]. Los ciclos cortos pero repetidos de corticosteroides sistémicos pueden provocar efectos secundarios sistémicos que deben considerarse en la relación riesgo/beneficio [124].

Mucolíticos y antioxidantes. El estrés oxidativo es uno de los principales factores que contribuyen a la patogénesis de la EPOC, debido a la acumulación de especies reactivas de oxígeno, lo que produce lesión tisular. La activación celular de neutrófilos, eosinófilos, macrófagos, linfocitos o células epiteliales provoca una inflamación crónica y persistente, así como el desequilibrio en el estado oxidativo [129]. Los antioxidantes desempeñan un papel importante en la enfermedad crónica de las vías respiratorias, que incluye, entre otros, el aclaramiento de la mucosa de las vías respiratorias, la exacerbación aguda reducida y la función pulmonar mejorada.

La hipersecreción de moco en las vías respiratorias es una situación frecuente durante la exacerbación, y constituye uno de los factores limitantes del flujo aéreo [129]. Varios estudios han demostrado que la tos persistente con esputo se correlaciona con la disminución del FEV1, la hospitalización y la mortalidad [130]. La inhibición de la producción de moco o la promoción de la mucólisis pueden aliviar los síntomas y mejorar los resultados clínicos.

La N-acetilcisteína tiene acción mucolítica [131], propiedades antioxidantes [132], antiinflamatorias [133] e incluso puede disminuir la patogenicidad de determinados microorganismos (disminución de la adhesión de *H. influenzae* y *S. pneumoniae* al epitelio de la orofaringe e inhibición del crecimiento bacteriano) [134]. También podría inhibir la replicación viral [135].

Miscelánea. No hay evidencia que apoye un beneficio de la fisioterapia respiratoria, de hecho, esto puede ser perjudicial. Tampoco hay datos disponibles para recomendar el uso de la

nebulización salina. La tos y la expectoración tienen un papel importante en la eliminación de secreciones y, por lo tanto, los antitusivos están contraindicados. Una revisión Cochrane que considera el uso de la mezcla de helio y oxígeno (heliox) no encontró evidencia de su beneficio [136]. Un reciente estudio multicéntrico randomizado realizado en pacientes con ventilación mecánica no invasiva mostró que heliox mejora la acidosis respiratoria, la encefalopatía y la frecuencia respiratoria más rápidamente que el oxígeno, pero no previno el fracaso de la ventilación [137].

Se deben instaurar otros cuidados de apoyo que incluyan la optimización del equilibrio hídrico (puede requerirse terapia diurética cuando hay evidencia de insuficiencia cardíaca), la consideración de la profilaxis frente a la enfermedad tromboembólica y, quizá, la administración de suplementos nutricionales para personas con bajo índice de masa corporal. Aunque los pacientes desnutridos tienen un resultado peor, no hay evidencia convincente de que esto sea revertido por la administración de suplementos nutricionales. En el paciente anciano frágil es obligada la monitorización de la situación cognitiva y funcional dado el riesgo incrementado de desarrollar síndrome confusional agudo o deterioro funcional agudo durante la hospitalización [138].

Finalmente, para los pacientes que no responden a la terapia optimizada o en los que la intensificación de la terapia se considera inapropiada, se puede instituir una variedad de terapias paliativas que pueden incluir el uso de opiáceos para aliviar la disnea y la angustia preterminal [139]. Las consideraciones éticas al tomar tales decisiones son complejas.

TRATAMIENTO PALIATIVO

El objetivo de los cuidados paliativos es prevenir y aliviar el sufrimiento y mejorar la calidad de vida del paciente y sus familias. Los cuidados paliativos se centran en el control de los síntomas, la comunicación con el paciente y la familia sobre los objetivos del tratamiento, y el soporte psicológico, social y espiritual. Se deben incorporar en los pacientes con EPOC avanzado (BODE > 6), especialmente en aquellos con frecuentes hospitalizaciones por exacerbación, insuficiencia respiratoria crónica global o fragilidad avanzada [44,140,141]. Los cuidados paliativos han demostrado controlar los síntomas y mejorar la calidad de vida sin disminuir la supervivencia en dicho estadio de la enfermedad [142].

Es frecuente que los pacientes con un episodio exacerbación grave o muy grave en un estadio avanzado de la enfermedad no dispongan de directrices avanzadas sobre la reanimación cardiopulmonar, la ventilación mecánica o el ingreso en una unidad de cuidados intensivos. En estas circunstancias de riesgo vital en una situación avanzada de la enfermedad, el médico responsable de la atención debe comunicar toda la información disponible sobre el pronóstico al paciente y la familia, y establecer las limitaciones terapéuticas en función de sus deseos, creencias y preferencias. Estas directivas deben quedar reflejadas en la historia clínica y pueden ser modificadas en cualquier momento en función de la evolución del paciente [44].

Los cuidados paliativos son un tratamiento complementario dirigido al control de los síntomas refractarios, que se debe iniciar en función de las necesidades del paciente mediante la valoración periódica de éstos. La incorporación progresiva de las medidas de paliación sin tener que abandonar el tratamiento reglado de la enfermedad. La relación entre el tratamiento de los síntomas y de la enfermedad debe modularse en función de la situación y evolución clínica del episodio [44]. El principal síntoma es la disnea, y debe ser tratado con opiáceos orales o parenterales [143]. La evidencia sobre el tratamiento de otros síntomas frecuentes como la falta de energía, el dolor, la ansiedad, la depresión, y la malnutrición es escasa durante la fase de exacerbación. La sedación paliativa tiene el fin de evitar un sufrimiento intenso causado por uno o más síntomas refractarios a los tratamientos habituales en las fases finales de la vida.

PLANES Y ADECUACIÓN DE TRATAMIENTO EN ESTE TIPO DE PACIENTES CON ENFERMEDAD CRÓNICA

Los pacientes con EAPOC tienen frecuentemente otras enfermedades crónicas concomitantes como la insuficiencia cardíaca, la fibrilación auricular, la diabetes mellitus, la cardiopatía isquémica, la insuficiencia renal, el reflujo gastroesofágico y el cáncer [144].

Las comorbilidades interactúan entre ellas dificultando el diagnóstico y tratamiento, y empeorando el pronóstico [144]. Las enfermedades asociadas con un mayor impacto en los resultados de la exacerbación son la patología cardiovascular, el cáncer, la malnutrición, y la patología neuropsiquiátrica [144]. En lo que respecta a la identificación de la patología cardiovascular durante la fase de evaluación diagnóstica del proceso, se debe solicitar siempre un electrocardiograma de 12 derivaciones y los péptidos natriuréticos tipo B y la troponina para identificar la coexistencia de arritmias auriculares, insuficiencia cardíaca o cardiopatía isquémica. Además, la elevación de dichos biomarcadores en pacientes con EAPOC sin cardiopatía conocida se asocia a peor pronóstico [145,146]. Siempre debe interrogarse sobre los antecedentes familiares y personales de cáncer, la pérdida de peso y apetito de cara a identificar la presencia de tumores. En el paciente mayor, es importante realizar una valoración geriátrica multidimensional que incluya la situación cognitiva, funcional, social, nutricional, y síndromes geriátricos tanto de cara a la estratificación del riesgo como al diseño de un plan de cuidados individualizado [147].

El tratamiento de la exacerbación puede interferir en las enfermedades asociadas. Los broncodilatadores, como los agonistas beta2-adrenérgicos y la teofilina, pueden precipitar arritmias cardíacas o dificultar el control de la frecuencia de la fibrilación auricular, y consecuentemente descompensar la patología crónica cardiovascular. El uso de beta2-adrenérgicos en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda incrementa el riesgo de resultados adversos [148]. El uso de bloqueadores beta-1 cardiosselectivos no están contraindicados en el EPOC [149,150]. El bromuro de ipatropio puede producir estreñimiento, retención aguda de orina en caso de patología prostática y glaucoma

agudo en caso de glaucoma de ángulo estrecho. El uso de corticoides orales o intravenosos puede causar retención de agua y sodio, lo que podría producir un episodio de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, y favorecer la hiperglucemia tanto en los pacientes diabéticos como los no diabéticos [151]. Estos aspectos deben ser tenidos en cuenta de cara a optimizar el tratamiento diurético en los pacientes con insuficiencia cardíaca, y establecer controles glucémicos y pautas correctoras de insulina en cualquier paciente que vaya a recibir corticoides, sean diabéticos o no, para mantener una glucemia capilar basal o preprandrial < 140mg/dl y postprandrial o al azar < 180 mg/dl durante la fase de hospitalización [152]. Además, se debe conciliar la medicación y revisar las prescripciones potencialmente inapropiadas dada la mayor probabilidad de interacciones medicamentosas en los pacientes con polifarmacia [153,154].

Se sabe que existe un periodo de vulnerabilidad tras una exacerbación hasta alcanzar la estabilidad de la enfermedad donde existe una alta probabilidad de resultados adversos a corto plazo [143]. Por tanto, la transición asistencial es clave en los pacientes hospitalizados por una EAPOC para garantizar la continuidad asistencial y evitar el reingreso y la visita a los servicios de urgencias. Los modelos de transición de cuidados deben ser integrales e incluir la planificación del alta y el seguimiento estrecho tras el alta los primeros 30 días. En la planificación del alta debe contemplarse la educación (autocuidado, abandono del tabaco, adherencia terapéutica, uso correcto de dispositivos inhalatorios, actividad física adaptada a las condiciones y edad del paciente, vacunación antigripal y antineumocócica), la optimización de la medicación de la enfermedad y de la comorbilidad, las instrucciones por escrito sobre las pautas de suspensión de los esteroides y antibióticos, la indicación de rehabilitación pulmonar, la valoración de la terapia con oxígeno y ventilación no invasiva domiciliaria [155]. En los pacientes mayores con fragilidad leve-moderada, se debe prestar especial atención al tratamiento del déficit de vitamina D, las prescripciones potencialmente inapropiadas, los programas de ejercicio y estimulación cognitiva en función de la situación del paciente, el soporte nutricional en caso de desnutrición energético-proteica y la valoración del riesgo de caídas, ofreciendo recomendaciones sobre su prevención [156]. En casos de enfermedad o fragilidad avanzada, debe contactarse con equipos de cuidados paliativos. Se debe realizar una visita precoz en los primeros 30 días ya que ha demostrado disminuir el porcentaje de reingreso relacionados con la exacerbación [157].

PROFILAXIS DE LA INFECCIÓN

El empleo de antibióticos de forma crónica tiene como objetivo reducir las exacerbaciones en pacientes graves o con episodios frecuentes de agudización. Para lograrlo se busca la reducción de la carga bacteriana endobronquial y su actividad inflamatoria. En el caso del empleo de azálidos (azitromicina) se utiliza su hipotética actividad sobre el biofilm bacteriano que asienta en la luz bronquial de la bronquiectasia. Los antimicrobianos más empleados son los macrólidos (eritromicina),

los azálidos y en menor medida las quinolonas (moxifloxacino) por vía oral de forma cíclica, y los aminoglucósidos nebulizados (tobramicina) [158]. Dos metaanálisis que evaluaron los macrólidos [159,160] destacan la reducción de la frecuencia de exacerbaciones cuando los macrólidos se emplean al menos 6 meses. Es importante destacar tanto la heterogeneidad en los esquemas antibióticos de los estudios como del tratamiento inhalado de base (< 50% de los pacientes recibían doble o triple terapia) lo que dificulta su interpretación.

La guía Gold 2017 [38] recomienda azitromicina durante 1 año (250 mg/día o 500 mg tres veces a la semana) o la eritromicina (500 mg dos veces al día) en pacientes con frecuentes exacerbaciones, al menos 3 al año, y con un grado de obstrucción grave. No obstante, alerta sobre el aumento de resistencias y sus efectos adversos auditivos y cardíacos. No se recomienda administrar tratamiento crónico con fluoroquinolonas con el propósito de prevenir exacerbaciones, debido al riesgo de desarrollo de resistencias bacterianas, ya que constituyen un tratamiento de primera elección para la EAPOC en pacientes graves, por lo que es importante preservar esta clase de antibióticos.

Una revisión de la Cochrane acerca del empleo profiláctico de los antibióticos en la EPOC [161,162] indica una menor frecuencia de exacerbaciones con macrólidos, aunque no reduce el número de hospitalizaciones o la mortalidad. El empleo de moxifloxacino (400 mg/día durante 5 días), en forma de ciclos cada 8 semanas durante 48 semanas, no modificó la frecuencia de exacerbaciones ni otros desenlaces (hospitalizaciones, mortalidad o calidad de vida) [163] excepto en pacientes con expectoración purulenta. Los principales eventos adversos asociados al uso de moxifloxacino fueron gastrointestinales.

El requerimiento de un uso prolongado, es decir, de más de 6 meses, conlleva complicaciones relacionadas con las resistencias bacterianas por presión antibiótica continua y efectos secundarios, gastrointestinales y cardiológicos (alteración del QT) en todos y, además, musculares en las quinolonas. No existe evidencia de la eficacia de este tratamiento más allá del año de seguimiento, por lo que se recomienda evaluar el posible riesgo-beneficio de forma anual.

En resumen, aunque se recomienda su empleo en las guías GOLD 2017 [38] basándose en la menor frecuencia de exacerbaciones y la mejor calidad de vida, otros meta-análisis demuestran que estas medidas no tienen impacto ni en la reducción en la frecuencia de hospitalizaciones ni en el pronóstico de estos pacientes [161,164].

Respecto a la profilaxis infecciosa no relacionada con la colonización, se recomienda la vacunación antineumocócica en el enfermo EPOC, dado que la tasa de incidencia por 10⁵ habitantes (TI) y el riesgo relativo (RR) de padecer una enfermedad neumocócica invasiva son elevados en estos pacientes (de 18 a 49 años (TI) 126/11,6 con RR de 8,9/6,3, entre 50 y 64 años TI 248/34,4 con RR de 9,8/7,7 y con más de 65 años una TI 516/51,1 con una RR de 7,7/6,2) (8-10). En el paciente con EPOC, la vacuna indicada en la conjugada (VNC13) que, aunque

tiene menos serotipos que la vacuna polisacárida (VNP23), genera memoria inmunológica, lo que condiciona la capacidad de generar anticuerpos que se mantiene en el tiempo [165,166]. Del mismo modo se recomienda la vacunación antigripal en periodo estacional en estos pacientes, ya que estudios observacionales grandes y bien diseñados demuestran el impacto en morbilidad que la gripe tiene, respaldando una relación beneficio-riesgo positiva para la vacunación en pacientes con EPOC [167,168].

CONTRIBUCIÓN POR PARTE DE LOS AUTORES

Todos los autores han contribuido a la elaboración de este documento. JGC preparó un índice de contenidos que fue discutido por el grupo hasta llegar a un consenso. Posteriormente se realizó una distribución de los contenidos entre todos los autores. JGC preparó la versión del manuscrito con la documentación enviada por el resto de los autores. La versión fue discutida y corregida por todo el grupo hasta llegar a una versión final aprobada por todos los miembros.

AGRADECIMIENTOS

Los autores desean agradecer al Dr. José Mensa Pueyo, del servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Clinic de Barcelona, su ayuda como revisor externo de la versión final del manuscrito.

FINANCIACIÓN

Este documento no ha recibido ninguna financiación para su elaboración.

CONFLICTOS DE INTERESES

Ningún autor ha recibido compensación económica por participar en la elaboración de este manuscrito. JGC ha recibido colaboraciones por conferencias o consultorías por parte de Merck y Thermo Fisher; ha recibido ayudas para la organización de cursos a través del Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdiSSC) y congresos de la SEMES de Angelini, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, GSK, Leo Pharma, Menarini, Merck, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Sanofi, Tedec meiji y Thermo Fisher. FJCG ha recibido colaboraciones por conferencias, consultorías o para la organización de cursos o congresos por parte de Merck, Pfizer, Tedec meiji, Astellas, Gilead. JF no presenta ningún conflicto de interés específico relacionado con el documento; ha participado en actividades y programas educativos y divulgativos de diferentes empresas farmacéuticas (Gilead, Sanofi, Janssen, Boehringer, Glaxo, Viiv, Abbvie, Esteve, MSD, Pfizer, Astra Zeneca, Novo Nordisk, Lilly, Angelini); ha participado en ensayos clínicos promovidos por Novo, Sanofi, Abbvie. FGV ha recibido colaboraciones por consultoría o actividades de formación por parte de Medtronic. FJMS ha recibido ayudas a la investigación

del ISCIII y del IdiSSC, ha participado como consultor para Novartis, Medicine Company, Bristol-Myers Squibb, MSD, Abbot y Otsuka; ha colaborado en ensayos clínicos de Cardioentis, Novartis y Thermo Fisher; ha recibido ayudas para la asistencia a reuniones científicas y congresos médicos de diversas compañías farmacéuticas entre las que se incluyen MSD, Otsuka, Abbot, AstraZeneca, Menarini, Bayer, Pfizer, Rovi, OrionPharma, Brahms, Sanofi, Bristol-Myers Squibb, Leo-Pharma, GSK, Boehringer, Tedec-Meiji. RM ha recibido ayudas para la asistencia a congresos, simposium, organización de cursos y/o colaboraciones de investigación por parte de Zambon, Menarini, Pfizer, Novartis, MsD, GSK, Astra-Zeneca. En el último año, AMM ha recibido colaboraciones por conferencias o para la organización de cursos o congresos por parte de Angelini, Boehringer Ingelheim, MSD y Menarini. JB no refieren conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sadatsafavi M, Xie H, Etmann M, Johnson K, FitzGerald JM; Canadian Respiratory Research Network. The association between previous and future severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Updating the literature using robust statistical methodology. *PLoS One*. 2018;13:e0191243. DOI: 10.1371/journal.pone.0191243
2. Chapman KR, Mannino DM, Soriano JB, et al. Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006; 27: 188-207. DOI: 10.1183/09031936.06.00024505
3. Abbatecola AM, Fumagalli A, Bonardi D, Guffanti EE. Practical management problems of chronic obstructive pulmonary disease in the elderly: acute exacerbations. *Curr Opin Pulm Med*. 2011;17:S49-54. DOI: 10.1097/01.mcp.0000410748.28582.22
4. Miravittles M, Soriano JB, García-Río F. Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax*. 2009;64:863-8. DOI: 10.1136/thx.2009.115725
5. Hurst JR, Perera WR, Wilkinson TMA, et al. Systemic and upper and lower airway inflammation at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:71-8. DOI: 10.1164/rccm.200505-7040C
6. Sapey E, Stockley RA. COPD exacerbations . 2: aetiology. *Thorax*. 2006;61:250-8. DOI: 10.1136/thx.2005.041822
7. Miravittles M. Tratamiento farmacológico de las agudizaciones infecciosas de la EPOC. *Arch Bronconeumol* 2007;43:S18-26.
8. Liu KX, Xu B, Wang J, Zhang J, Ding HB, Ariani F et al. Efficacy and safety of moxifloxacin in acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Dis*. 2014; 6(3): 221-229. DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2013.11.12
9. Sethi S, Muscarella K, Evans N, Klingman KL, Grant BJ, Murphy TF. Airway inflammation and etiology of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest*. 2000; 118: 1557-1565. PMID: 11115440
10. Miravittles M. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: when are bacteria important?. *Eur Respir J*. 2002; 36: S9-19.
11. Hassett DJ, Borchers MT, Panos RJ. Chronic obstructive pulmonary

- disease (COPD): evaluation from clinical, immunological and bacterial pathogenesis perspectives. *J Microbiol.* 2014;52:211-26. DOI: 10.1007/s12275-014-4068-2
12. Perotin JM, Dury S, Renois F et al. Detection of multiple viral and bacterial infections in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a pilot prospective study. *J Med Virol.* 2013;85:866-73. DOI: 10.1002/jmv.23495
 13. Shimizu K, Yoshii Y, Morozumi M, et al. Pathogens in COPD exacerbations identified by comprehensive real-time PCR plus older methods. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015;10:2009-16. DOI: 10.2147/COPD.S82752
 14. Wark PA, Tooze M, Powell H, Parsons K. Viral and bacterial infection in acute asthma and chronic obstructive pulmonary disease increases the risk of readmission. *Respirology.* 2013;18:996-1002. DOI: 10.1111/resp.12099
 15. Monsó E. Microbiome in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Transl Med* 2017;5:251. DOI: 10.21037/atm.2017.04.20
 16. Wang Z, Bafadhel M, Haldar K, Lung microbiome dynamics in COPD exacerbations. *Eur Respir J.* 2016 Apr;47:1082-92. DOI: 10.1183/13993003.01406-2015
 17. Sethi S, Murphy TF. Infection in the pathogenesis and course of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2008 . 27;359:2355-65. DOI: 10.1056/NEJMra0800353
 18. Domenech A, Puig C, Martí S et al. Infectious etiology of acute exacerbations in severe COPD patients. *J Infect.* 2013;67:516-23. DOI: 10.1016/j.jinf.2013.09.003
 19. Gallego M, Pomares X, Espasa M, et al. *Pseudomonas aeruginosa* isolates in severe chronic obstructive pulmonary disease: characterization and risk factors. *BMC Pulm Med.* 2014;14:103. DOI: 10.1186/1471-2466-14-103
 20. Nseir S, Di Pompeo C, Cavestri B, et al. Multiple-drug-resistant bacteria in patients with severe acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: Prevalence, risk factors, and outcome. *Crit Care Med.* 2006;34:2959-66. DOI: 10.1097/01.CCM.0000245666.28867.C6
 21. Minov J, Stoleski S, Mijakoski D, Vasilevska K, Atanasovska A. Exacerbations in COPD Patients with Bronchiectasis. *Med Sci (Basel).* 2017;5:7. DOI: 10.3390/medsci5020007
 22. Du Q, Jin J, Liu X, Sun Y. Bronchiectasis as a Comorbidity of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016;11: e0150532. DOI: 10.1371/journal.pone.0150532
 23. Boixeda R, Almagro P, Diez-Manglano J, Cabrera FJ, Recio J, Martín-Garrido I, et al. Bacterial flora in the sputum and comorbidity in patients with acute exacerbations of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.*; 2015;10:2581-91. DOI: 10.2147/COPD.S88702
 24. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2016. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm: ECDC; 2017.
 25. Weinstein MP, Klugman KP, Jones RN. Rationale for revised penicillin susceptibility breakpoints versus *Streptococcus pneumoniae*: coping with antimicrobial susceptibility in an era of resistance. *Clin Infect Dis.* 2009;48:1596-600. *Clin Infect Dis.* 2009;48:1596-600.
 26. Méndez-Lage S, Losada-Castillo I, Agulla-Budiño A, Grupo de trabajo del neumococo de los hospitales de Galicia. *Streptococcus pneumoniae*: distribución de serotipos, sensibilidad antibiótica, factores de riesgo y mortalidad en Galicia en un periodo de 2 años. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2015;33:579-84. DOI: 10.1016/j.eimc.2015.01.010
 27. Marco F, Dowzicky MJ. Antimicrobial susceptibility among important pathogens collected as part of the Tigecycline Evaluation and Surveillance Trial (T.E.S.T.) in Spain, 2004-2014. *J Glob Antimicrob Resist.* 2016;6:50-56. DOI: 10.1016/j.jgar.2016.02.005
 28. Domenech A, Puig C, Martí S, Santos S, Fernández A, Calatayud L et al. Infectious etiology of acute exacerbations in severe COPD patients. *J Infect.* 2013;67:516-23. DOI: 10.1016/j.jinf.2013.09.003
 29. Cantón R, Morosini MI, Loza E, Gómez G, De la Pedrosa E. Infecciones comunitarias. Patrones de sensibilidad a los antimicrobianos utilizados por vía oral de los microorganismos más comunes. *Rev Clin Esp.* 2008;208:S3-11.
 30. Julián-Jimenez A, Candel FJ, Piñera P, González del Castillo J, Moya M, Martínez M. Recomendaciones INFURG-SEMES: manejo de la infección respiratoria de vías bajas en urgencias. *Emergencias* 2009; 21:S1-21.
 31. Rodrigo-Troyano A, Suarez-Cuartin G, Peiró M, Barril S, Castillo D, F et al. *Pseudomonas aeruginosa* resistance patterns and clinical outcomes in hospitalized exacerbations of COPD. *Respirology.* 2016;21:1235-42. DOI: 10.1111/resp.12825
 32. Oteo J, Calbo E, Rodríguez-Baño J, Oliver A, Hornero A, Ruiz-Garbajosa P et al. The threat of the carbapenemase-producing enterobacteriaceae in Spain: positioning report of the SEIMC study groups, GEIH and GEMARA. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014;32:666-70. DOI: 10.1016/j.eimc.2014.02.011
 33. González-Castillo J, Cenci C, Rodríguez-Adrada E, Candel FJ, de la Torre-Misiego F, Fernández C et al. *Staphylococcus aureus* infections and factors associated with resistance to methicillin in a hospital emergency department. *Rev Esp Quimioter* 2013;26:337-45. PMID: 24399347
 34. Soler N, Agustí C, Angrill J, Puig De la Bellacasa J, Torres A. "Bronchoscopic validation of the significance of sputum purulence in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease". *Thorax.* 2007; 62: 29-35. DOI: 10.1136/thx.2005.056374
 35. Esteve-Esteve M, Bautista-Rentero D, Zanón-Viguer V. Riesgo de transmisión de gripe en un servicio de urgencias hospitalario en periodo de máxima incidencia epidémica. *Emergencias.* 2018;30:7-13. PMID: 29437304
 36. Van der Valk P, Monninkhof E, van der Palen J, Zielhuis G, van Herwaarden C, Hendrix R. Clinical predictors of bacterial involvement in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Infect Dis.* 2004; 39:980-986. DOI: 10.1086/423959
 37. Ioanas M, Ferrer R, Angrill J, Ferrer M, Torres A. Microbial investigation in ventilator-associated pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2001; 17:791-801. PMID: 11401077
 38. From the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Di-

- sease (GOLD) 2017. Disponible en: <http://goldcopd.org> (acceso 24 de Enero de 2017).
39. Ferreras Amez JM, Arribas Entrala B, Sarrat Torres MA, García Noain A, Caudevilla Martínez A, Colás Oros C, et al. Evaluación de los resultados antes y después de la implantación del Código Sepsis en Aragón. *Emergencias*. 2017;29:154-60. PMID: 28825234
 40. Martínez-Segura E, Lleixà-Fortuño M, Salvadó-Usach T, Solà-Miravete E, Adell-Lleixà M, Chanovas-Borrás MR, et al. Perfil competencial en los profesionales de triaje de los servicios de urgencias hospitalarios. *Emergencias*. 2017;29:173-7. PMID: 28825237
 41. García-Villalba E, Cano-Sánchez A, Alcaraz-García A, Cinesi-Gómez C, Piñera-Salmerón P, Marín I, et al. Nomograma para predecir mal pronóstico en pacientes procedentes de urgencias con sepsis y bajo riesgo de daño orgánico evaluado mediante SOFA. *Emergencias*. 2017;29:81-6. PMID: 28825248
 42. García-Gigorro R, de la Cruz Vigo F, Andrés-Esteban EM, Chacón-Alves S, Morales Varas G, Sánchez-Izquierdo JA, Montejo González JC. Impacto pronóstico de la duración de la estancia en el Servicio de Urgencias antes del ingreso en UCI. *Med Intensiva* 2017; 41:201-208. DOI: 10.1016/j.medin.2016.05.008
 43. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, et al. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2010;363:1128-38. DOI: 10.1056/NEJMoa0909883.
 44. 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). Versión 2017. *Arch Bronconeumol* 2017;53:S62-4.
 45. Richard Espiga F, Mòdol Deltell JM, Martín-Sánchez FJ, Fernández Sierra A, Fernández Pérez C, Juan Pastor A. Impacto de la creación de una unidad de corta estancia (UCE) dependiente orgánicamente de urgencias en la gestión clínica y la calidad asistencial hospitalaria. *Emergencias*. 2017;29:147-53. PMID: 28825233
 46. M. Marcos, I. Hernández-García, C. Ceballos-Alonso, R. Martínez-Iglesias, J.A. Mirón-Canelo, F.J. Laso. Influencia de las unidades de corta estancia en la calidad de la atención hospitalaria en España. Revisión sistemática. *Rev Calidad Asistencial* 2013;28:199-206.
 47. Lobón LF, Anderson P. Innovación en Medicina de Urgencias y Emergencias: cinco aspectos organizativos que podrían cambiar nuestra práctica. *Emergencias*. 2017;29:61-4. PMID: 28825271
 48. Díaz Lobato S, González Lorenzo F, Gómez Mendieta M.A., Mayoraes Alises S, et al. Evaluación de un programa de hospitalización domiciliaria en pacientes con EPOC descompensada. *Arch Bronconeumol* 2005;41;5-10. PMID: 15676129
 49. Grupo de trabajo de GesEPOC. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con enfermedad pulmonar (EPOC). Guía Española de la EPOC (GesEPOC). *Arch Bronconeumol* 2012; 48:S2-58.
 50. Cardoso LT, Grion CM, Matsuo T, Anami EH, Kauss IA, Seko L, Bonametti AM. Impact of delayed admission to intensive care units on mortality of critically ill patients: a cohort study. *Crit Care* 2011; 15:R28. DOI: 10.1186/cc9975
 51. Nates JL, Nunnally M, Kleinpell R, Blosser S, Goldner J, Birriel B, Fowler CS, Byrum D, Miles WS, Bailey H, Sprung CL. ICU Admission, Discharge, and Triage Guidelines: A Framework to Enhance Clinical Operations, Development of Institutional Policies, and Further Research. *Crit Care Med*. 2016;44:1553-602. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001856
 52. Abella A, Enciso V, Torrejón I, Hermosa C, Mozo T, Molina R, Janeiro D, Díaz M, Homez M, Gordo F, Salinas I. Effect upon mortality of the extension to holidays and weekends of the "ICU without walls" project. A before-after study. *Med Intensiva*. 2016;40:273-9.
 53. Gordo F, González Del Castillo J. Yes to mechanical ventilation, but not just any. *Med Intensiva*. 2018;42:139-40. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001856
 54. Gordo F, Molina R. Evolution to the early detection of severity. Where are we going?. *Med Intensiva* 2018;42:47-9. PMID: 28736083
 55. Wedzicha JAEC-C, Miravittles M, Hurst JR, Calverley PMA, Albert RK, Anzueto A, et al. Management of COPD exacerbations: a European Respiratory Society/American Thoracic Society guideline. *Eur Respir J. England*; 2017;49:pii 1600791.
 56. 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. PMID: 3492164
 57. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report: GOLD Executive Summary. *Arch Bronconeumol*. 2017;53:128-49. DOI: 10.1016/j.arbres.2017.06.001
 58. Llor C, Moragas A, Hernández S, Bayona C, Miravittles M. Efficacy of Antibiotic Therapy for Acute Exacerbations of Mild to Moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186:716-23. DOI: 10.1164/rccm.201206-0996OC
 59. Soler N, Esperatti M, Ewig S, Huerta A, Agustí C, Torres A. Sputum purulence-guided antibiotic use in hospitalised patients with exacerbations of COPD. *Eur Respir J*. 2012;40:1344-53. DOI: 10.1183/09031936.00150211
 60. Vollenweider DJ, Jarrett H, Steurer-Stey CA, Garcia-Aymerich J, Puhhan MA. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database Syst Rev*. 2012;12:CD010257. DOI: 10.1002/14651858.CD010257
 61. Nouira S, Marghli S, Belghith M, Besbes L, Elatrous S, Abroug F. Once daily oral ofloxacin in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation requiring mechanical ventilation: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2001;358:2020-5. DOI:10.1016/S0140-6736(01)07097-0
 62. Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R, Leuppi J, Miedinger D, Müller C, et al. Antibiotic Treatment of Exacerbations of COPD. *Chest*. 2007;131:9-19. DOI: 10.1378/chest.06-1500
 63. van der Maas ME, Mantjes G, Steuten LMG. Procalcitonin Biomarker Algorithm Reduces Antibiotic Prescriptions, Duration of Therapy, and Costs in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Comparison in the Netherlands, Germany, and the United Kingdom. *OMICS*. 2017;21:232-43.

64. Mathioudakis AG, Chatzimavridou-Grigoriadou V, Corlateanu A, Vestbo J. Procalcitonin to guide antibiotic administration in COPD exacerbations: a meta-analysis. *Eur Respir Rev.* 2017;26(143): pii 160073. DOI: 10.1183/16000617.0073-2016
65. Corti C, Fally M, Fabricius-Bjerre A, Mortensen K, Jensen BN, Andreassen HF, et al. Point-of-care procalcitonin test to reduce antibiotic exposure in patients hospitalized with acute exacerbation of COPD. *Int J COPD.* 2016;11:1381-9. DOI: 10.2147/COPD.S104051
66. Schuetz P, Wirz Y, Sager R, Christ-Crain M, Stolz D, Tamm M, et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane database Syst Rev.* 2017;10:CD007498. DOI: 10.1002/nau.23712
67. Huang DT, Yealy DM, Filbin MR, Brown AM, Chang CH, Doi Y, et al; ProACT Investigators. Procalcitonin-Guided Use of Antibiotics for Lower Respiratory Tract Infection. *N Engl J Med.* 2018; 379(3):236-249. DOI: 10.1056/NEJMoa1802670
68. Miravittles M, Moragas A, Hernández S, Bayona C, Llor C. Is It Possible to Identify Exacerbations of Mild to Moderate COPD That Do Not Require Antibiotic Treatment? *Chest.* 2013;144:1571-7. DOI: 10.1378/chest.13-0518.
69. González Del Castillo J, Martín-Sánchez FJ. Microorganismos resistentes en urgencias: ¿cómo afrontar el reto?. *Emergencias.* 2017;29:303-5. PMID: 29077288
70. Lopez-Campos JL, Hartl S, Pozo-Rodríguez F, Roberts CM. Antibiotic Prescription for COPD Exacerbations Admitted to Hospital: European COPD Audit. *PLoS One* 2015;10: e0124374. DOI: 10.1371/journal.pone.0124374
71. Vanderkooi OG, Low DE, Green K, Powis JE, McGeer A. Predicting antimicrobial resistance in invasive pneumococcal infections. *Clin Infect Dis.* 2005;40:1288-97. DOI: 10.1086/429242
72. Anderson J, Rupp ME, Van Schooneveld T, Bergman S, Boer B. Antibiotic Guidance for Treatment of Acute Exacerbations of COPD (AECOPD) in Adults. Enero de 2017. Consultado el 20 de Mayo de 2018. Disponible en: https://www.nebraskamed.com/sites/default/files/documents/for-providers/asp/COPD_pathway2016_Final.pdf
73. Wilson R, Jones P, Schaberg T, Arvis P, Duprat-Lomon I, Sagnier PP, et al. Antibiotic treatment and factors influencing short and long term outcomes of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Thorax.* 2006;61:337-42. DOI: 10.1136/thx.2005.045930
74. Food and Drug Administration (2018). Consultado el 15 de Septiembre de 2018, en: <https://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm612979.htm>
75. European Medicines Agency (2018). Consultado el 15 de Septiembre de 2018, en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2018/06/WC500250809.pdf
76. Mensa J, Barberán J, Soriano A, Llinares P, Marco F, Cantón R, et al. Antibiotic selection in the treatment of acute invasive infections by *Pseudomonas aeruginosa*: Guidelines by the Spanish Society of Chemotherapy. *Rev Esp Quimioter.* 2018;31:78-100. PMID: 29480677
77. Stolbrink M, Amiry J, Blakey JD. Does antibiotic treatment duration affect the outcomes of exacerbations of asthma and COPD? A systematic review. *Chron Respir Dis.* 2018;15(3):225-240. DOI: 10.1177/1479972317745734
78. Dal Negro R, Micheletto C, Tognella S, Visconti M, Turati C. Tobramycin Nebulizer Solution in severe COPD patients colonized with *Pseudomonas aeruginosa*: effects on bronchial inflammation. *Adv Ther.* 2008;25:1019-30. DOI: 10.1007/s12325-008-0105-2
79. Barker AF, O'Donnell AE, Flume P, Thompson PJ, Ruzi JD, de Gracia J, et al. Aztreonam for inhalation solution in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis (AIR-BX1 and AIR-BX2): two randomised double-blind, placebo-controlled phase 3 trials. *Lancet Respir Med.* 2014;2:738-49. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70165-1
80. Bruguera-Avila N, Marin A, Garcia-Olive I, Radua J, Prat C, Gil M, et al. Effectiveness of treatment with nebulized colistin in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12:2909-15. DOI: 10.2147/COPD.S138428
81. Hewitt R, Farne H, Ritchie A, Luke E, Johnston SL, Mallia P. The role of viral infections in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Ther Adv Respir Dis.* 2016; 10:158-174. DOI: 10.1177/1753465815618113
82. Jenkins CR, Celli B, Anderson JA, Ferguson GT, Jones PW, Vestbo J et al. Seasonality and determinants of moderate and severe COPD exacerbations in the TORCH study. *Eur Respir J.* 2012;39:38-45. DOI: 10.1183/09031936.00194610
83. Rohde G, Wiethage A, Borg I, Kauth M, Bauer TT, Gillissen A et al. Respiratory viruses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease requiring hospitalisation: a case-control study. *Thorax.* 2003;58:37-42. PMID: 12511718
84. Mallia P, Message SD, Gielen V, Contoli M, Gray K, Kebabdzé T et al. Experimental rhinovirus infection as a human model of chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:734-742. DOI: 10.1164/rccm.201006-0833OC
85. Di Stefano A, Maestrelli P, Roggeri A, Turato G, Calabro S, Potena A et al. Upregulation of adhesion molecules in the bronchial mucosa of subjects with chronic obstructive bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149:803-810. DOI: 10.1164/ajrccm.149.3.7509705
86. Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RW, Cates CJ. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; 1: CD002733. DOI: 10.1002/14651858.CD002733.pub2
87. Nguyen-Van-Tam JS, Venkatesan S, Muthuri SG, Myles PR. Neuraminidase inhibitors: who, when, where?. *Clin Microbiol Infect.* 2015; 21:222-225. DOI: 10.1016/j.cmi.2014.11.020
88. San José Laporte A, Pérez López J, Alemán Llansó C et al. Specialized home care of medical diseases in an urban tertiary hospital. Coordination between the medical services of the hospital and the primary healthcare. *Rev Clin Esp.* 2008;208:182-6. PMID: 18381002
89. Mujal A, Solà J, Hernández M, Aragüés C, Machado ML, Oristrell J. Eficacia y seguridad del tratamiento antibiótico domiciliario endovenoso en pacientes con patología infecciosa procedentes del servicio de urgencias. *Emergencias.* 2013;25:31-36.
90. Mujal A, Solà J, Hernández M, Villarino MA, Machado ML, Baylina M, et al. Safety and effectiveness of home intravenous antibiotic

- therapy for multidrug-resistant bacterial infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015; 34:1125-1133. DOI: 10.1007/s10096-015-2330-0
91. Mujal A, Solà J, Hernández M, Villarino MA, Baylina M, Taján J et al. Safety and effectiveness of outpatient parenteral antimicrobial therapy in older people. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71:1402-1407. DOI: 10.1093/jac/dky021
 92. Montón C, Pomares X, Mujal A. Tratamiento antibiótico domiciliario endovenoso en la enfermedad respiratoria crónica. *Arch Bronconeumol*. 2013;49:173-175. DOI: 10.1016/j.arbres.2012.09.008
 93. Garde C, Millet M, Goenaga MA, Arzelus E, Cuende A, Sarasqueta C, et al. Tratamiento de la infección respiratoria por *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes adultos en hospitalización a domicilio: características clínicas y evolutivas, así como análisis de los factores pronósticos de recidiva. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009;27:257-62. DOI: 10.1016/j.eimc.2008.08.003
 94. Ponce Gonzalez MA, Mirón Rubio M, Mujal Martínez A et al. Effectiveness and safety of outpatient parenteral antimicrobial therapy in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Clin Pract*. 2017; 71(12). DOI: 10.1111/ijcp.13022
 95. González-Ramallo VJ, Mirón-Rubio M, Mujal A, Estrada O, Forné C, Aragón B, Rivera AJ. Costs of outpatient parenteral antimicrobial therapy (OPAT) administered by Hospital at Home units in Spain. *Int J Antimicrob Agents*. 2017;50:114-118. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2017.02.017
 96. Duncan CJA, Barr DA, Seaton RA. Outpatient parenteral antimicrobial therapy with ceftriaxone, a review. *Int J Clin Pharm*. 2012;34:410-7. DOI: 10.1007/s11096-012-9637-z
 97. Mirón M, Estrada O, González-Ramallo VJ. Protocolos tratamiento antibiótico domiciliario endovenoso (TADE). 1ª edición. Madrid: Sociedad Española de Medicina Interna. Elsevier España, 2008. 422p.
 98. Seaton RA. Outpatient parenteral antibiotic therapy: principles and practice. *Eur J Intern Med*. 2013;24:617-23. DOI: 10.1016/j.ejim.2013.03.014
 99. López-Cortés LE, Mujal-Martínez A. Resumen ejecutivo del tratamiento antimicrobiano domiciliario endovenoso (TADE): Guía de la sociedad española de enfermedades infecciosas (SEIMC) y la sociedad española de hospitalización a domicilio (SEHAD). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2018. DOI: 10.1016/j.eimc.2018.03.012
 100. Aguado JM, Fortún J. Guía de recomendaciones en la terapia secuencial antibiótica (TSA). Guías clínicas SEIMC.2006.
 101. Pasquau J, Matesanz M. La duración del tratamiento antibiótico. *Rev Esp Quimioter*. 2015;28 (Suppl. 1):S30-33. PMID: 26365731
 102. Candel FJ. Cual es el tratamiento más adecuado como continuación a las cefalosporinas parenterales? *Emergencias* 2006;18:207-2014.
 103. González Del Castillo J, Martín-Sánchez FJ, Llinares P, Menéndez R, Mujal A, Navas E, Barberán J. Consensus guidelines for the management of community acquired pneumonia in the elderly patient. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2014;49:279-91. DOI: 10.1016/j.regg.2014.04.002
 104. Noreddin AM, Haynes V. Use of pharmacodynamic principles to optimise dosage regimens for antibacterial agents in the elderly. *Drugs Aging*. 2007;24:275-92. PMID: 17432923
 105. Noreddin AM, El-Khatib W, Haynes V. Optimal dosing design for antibiotic therapy in the elderly: a pharmacokinetic and pharmacodynamic perspective. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov*. 2008;3:45-52. PMID: 18221185
 106. Bellmann-Weiler R, Weiss G. Pitfalls in the diagnosis and therapy of infections in elderly patients-a mini-review. *Gerontology*. 2009;55:241-9. DOI: 10.1159/000193996
 107. Stalam M, Kaye D. Antibiotic agents in the elderly. *Infect Dis Clin North Am*. 2004;18:533-49. DOI: 10.1016/j.idc.2004.04.004
 108. Haworth CS, Banks J, Capstick T, Fisher AJ, Gorsuch T, Laurensen IF, et al. British Thoracic Society Guideline for the management of non-tuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD). *BMJ Open Respir Res*. 2017; 4: e000242. DOI: 10.1136/bmjresp-2017-000242
 109. Barberán J, García-Pérez FJ, Villena V, Fernández-Villar A, Malmierca E, Salas C, et al on behalf of working group on Infectious Diseases from the Spanish Society of Internal Medicine. Development of Aspergillosis in a cohort of non-neutropenic, non-transplant patients colonised by *Aspergillus* spp. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):34. DOI: 10.1186/s12879-016-2143-5
 110. Barberán J, Candel FJ, Arribi A. How should we approach *Aspergillus* in lung secretions of patients with COPD?" *Rev Esp Quimioter*. 2016;29:175-182. PMID: 27174077
 111. Anzueto A, Miravittles M, Ewig S, Legnani D, Heldner S, Stauch K. Identifying patients at risk of late recovery (8 days) from acute exacerbation of chronic bronchitis and COPD. *Respir Med*. 2012;106:1258-1267. DOI: 10.1016/j.rmed.2012.06.002
 112. Rivero-Santana A, Del Pino-Sedeño T, Ramallo-Fariña Y, Vergara I, Serrano-Aguilar P. Valor de los instrumentos ISAR y TRST para predecir resultados adversos en población general geriátrica asistida en los servicios de urgencias: metanálisis. *Emergencias*. 2017;29:49-60. PMID: 28825270
 113. Siddiqi A, Sehti S. Optimizing antibiotic selection in treating COPD exacerbations. *Int J Chron Obstruct Pulmor Dis* 2008; 3:31-44. PMID: 18488427
 114. Bathoorn E, Groenhof F, Hendrix R, van der Molen T, Sinha B, Kerstjens HAM et al. Real-life data on antibiotic prescription and sputum culture diagnostics in acute exacerbations of COPD in primary care. *Int J Chron Obstruct Pulmor Dis* 2017; 12:285-90. DOI: 10.2147/COPD.S120510
 115. Wilson R, Welte T, Polverino E, de Soyza A, Greville H, O'Donnell A et al. Ciprofloxacin DPI in non-cystic fibrosis bronchiectasis: A phase II randomized study. *Eur. Respir. J*. 2013; 41:1107-1115. DOI: 10.1183/09031936.00071312
 116. Hernández-Tejedor A, Peñuelas O, Sirgo Rodríguez G, Llompou JA, Palencia Herrejón E, Estella A, et al. Recomendaciones para el tratamiento de los pacientes críticos de los Grupos de Trabajo de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC). *Med Intensiva*. 2017;41:285-305. DOI: 10.1016/j.medin.2017.03.004

117. Pfaller MA, Flamm RK, Duncan LR, Streit JM, Castanheira M, Sander HS. Antimicrobial activity of ceftobiprole and comparator agents when tested against contemporary Gram-positive and -negative organisms collected from Europe (2015). *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2018; 91: 77-84. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2017.12.020
118. Cantón R, De La Pedrosa EG, Fernández-Olmos A. El problema de la *Pseudomonas aeruginosa*. En "Monografías en Neumología: bronquiectasias no debidas a fibrosis quística". Martínez García MA. Neumonía y Salud (Eds). Zaragoza, 2008.
119. Jacob J, Zorrilla J, Gené E, Alonso G, Rimbau P, Casarramona F, et al. Ventilación no invasiva en los servicios de urgencias hospitalarios públicos de Cataluña. Estudio VENUR-CAT. *Med Intensiva* 2018; 42(3):141-150. DOI: 10.1016/j.medin.2017.05.002
120. Jacob J, Arranz M, Sancho Ramoneda M, López A, Navarro Sáez MC, Cousiño Chao JR, et al. Estudio de cohortes de pacientes tratados con ventilación no invasiva en servicios de urgencias prehospitalarios y hospitalarios de Cataluña: registro VNICat. *Emergencias*. 2017;29:33-8. PMID: 28825266
121. Plotnikow G, Thille AW, Vasquez D, Pratto R, Desmery P. High-flow nasal cannula oxygen for reverting severe acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: A case report. *Med Intensiva*. 2017;41:571-572. DOI: 10.1016/j.medin.2016.11.009
122. Burki NK, Mani RK, Herth FJF, Schmidt W, Teschler H, Bonin F. A novel extracorporeal CO(2) removal system: Results of a pilot study of hypercapnic respiratory failure in patients with COPD. *Chest*. 2013;143:678-686. DOI: 10.1378/chest.12-0228
123. Abbatecola AM, Fumagalli A, Bonardi D, Guffanti EE. Practical management problems of chronic obstructive pulmonary disease in the elderly: acute exacerbations. *Curr Opin Pulm Med*. 2011;17:S49-54. DOI: 10.1097/01.mcp.0000410748.28582.22
124. Jouneau S, Dres M, Guerder A, Bele N, Bellocq A, Bernady A, et al. Management of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Guidelines from the Société de pneumologie de langue française. *Rev Mal Respir*. 2017;34:282-322. DOI: 10.1016/j.rmr.2017.03.034
125. Nouira S, Bouida W, Grissa MH, Beltaief K, Trimech MN, Boubaker H, et al. Magnesium sulfate versus ipratropium bromide in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation: a randomized trial. *Am J Ther*. 2014;21:152-8. DOI: 10.1097/MJT.0b013e3182459a8e
126. Shivanthan MC, Rajapakse S. Magnesium for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review of randomized trials. *Ann Thorac Med*. 2014;9:77-80. DOI: 10.4103/1817-1737.128844
127. Quon BS, Gan WQ, Sin DD. Contemporary management of acute exacerbations of COPD. A systematic review and metaanalysis. *Chest* 2008; 133:756 - 766. DOI: 10.1378/chest.07-1207
128. Walters JA, Tan DJ, White CJ, Wood-Baker R. Different durations of corticosteroid therapy for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;12:CD006897. PMID: 26061503
129. Yan X, Song Y, Shen C, Xu W, Chen L, Zhang J, et al. Mucoactive and antioxidant medicines for COPD: consensus of a group of Chinese pulmonary physicians. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:803-12. DOI: 10.2147/COPD.S114423
130. Khurana S, Ravi A, Sutula J. Clinical characteristics and airway inflammation profile of COPD persistent sputum producers. *Respir Med*. 2014;108:1761-1770. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.09.020
131. Mata M, Ruiz A, Cerda M, et al. Oral N-acetylcysteine reduces bleomycin-induced lung damage and mucin and mucin Muc5ac expression in rats. *Eur Respir J*. 2003;22:900-905. PMID: 14680076
132. Sadowska AM, Van Overveld FJ, Görecka D. The interrelationship between markers of inflammation and oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease: modulation by inhaled steroids and antioxidant. *Respir Med*. 2005;99:241-249. PMID: 15715193
133. Kasielski M, Nowak D. Long-term administration of N-acetylcysteine decreases hydrogen peroxide exhalation in subjects with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2001;95:448-456. DOI: 10.1053/rmed.2001.1066
134. Riise GC, Qvarfordt I, Larsson S, et al. Inhibitory effect of N-acetylcysteine on adherence of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* to human oropharyngeal epithelial cells in vitro. *Respiration*. 2000;67:552-558. DOI: 10.3892/ol.2017.7279
135. Mata M, Morcillo E, Gimeno C, et al. N-acetyl-L-cysteine (NAC) inhibits mucin synthesis and pro-inflammatory mediators in alveolar type II epithelial cells infected with influenza virus A and B and with respiratory syncytial virus (RSV). *Biochem Pharmacol*. 2011;82: 548-555. DOI: 10.1016/j.bcp.2011.05.014
136. Rodrigo G, Pollack C, Rodrigo C, et al. Heliox for treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (Cochrane review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(2):CD003571. DOI: 10.1002/14651858.CD003571
137. Jolliet P, Ouanes-Besbes L, Abroug F, Ben Khelil J, Besbes M, Garnero A, et al; E.C.H.O. ICU Trial Investigators. A Multicenter Randomized Trial Assessing the Efficacy of Helium/Oxygen in Severe Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195:871-880. DOI: 10.1164/rccm.201601-0083OC
138. Martín-Sánchez FJ, Rodríguez-Adrada E, Vidan MT, Díez Villanueva P, Llopis García G, González Del Castillo J, et al. Impacto de las variables geriátricas en la mortalidad a 30 días de los ancianos atendidos por insuficiencia cardiaca aguda. *Emergencias*. 2018;30:149-55. PMID: 29687668
139. Pulido Herrero E, García Gutiérrez S, Antón Ladislao A, Piñera Salmerón P, Quintana López JM, Gallardo Rebolal MS, et al. Influencia de la calidad de vida en la decisión de ingreso y los resultados adversos a dos meses en los pacientes atendidos por exacerbación de enfermedad pulmonar obstructiva crónica en un servicio de urgencias. *Emergencias*. 2016;28:387-95. PMID: 29106083
140. Pedone C, Scarlata S, Forastiere F, Bellia V, Antonelli Incalzi R. BODE index or geriatric multidimensional assessment for the prediction of very-long-term mortality in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease? a prospective cohort study. *Age Ageing*. 2014;43:553-8. DOI: 10.1093/ageing/aft197
141. Ranieri P, Bianchetti A, Margiotta A, Virgilio A, Clini EM, Trabucchi M. Predictors of 6-month mortality in elderly patients with mild chronic obstructive pulmonary disease discharged from a medi-

- cal ward after acute nonacidotic exacerbation. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56:909-13. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2008.01683.x
142. Higginson IJ, Bausewein C, Reilly CC, Gao W, Gysels M, Dzingina M, et al. An integrated palliative and respiratory care service for patients with advanced disease and refractory breathlessness: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2014;2:979-87. DOI: 10.1016/S2213-2600(14)70226-7
143. Barnes H, McDonald J, Smallwood N, Manser R. Opioids for the palliation of refractory breathlessness in adults with advanced disease and terminal illness. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;3:CD011008. PMID: 29268059
144. Genao L, Durheim MT, Mi X, Todd JL, Whitson HE, Curtis LH. Early and Long-term Outcomes of Older Adults after Acute Care Encounters for Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbation. *Ann Am Thorac Soc.* 2015;12:1805-12. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201504-2500C
145. Chang CL, Robinson SC, Mills GD, Sullivan GD, Karalus NC, McLachlan JD, et al. Biochemical markers of cardiac dysfunction predict mortality in acute exacerbations of COPD. *Thorax.* 2011;66:764-8. DOI: 10.1136/thx.2010.155333
146. Hoiseth AD, Neukamm A, Karlsson BD, Omland T, Brekke PH, Soyseth V. Elevated high-sensitivity cardiac troponin T is associated with increased mortality after acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2011; 66: 775-81. DOI: 10.1136/thx.2010.153122
147. Limpawattana P, Putraveephong S, Inthasuwana P, Boonsawat W, Theerakulpisut D, Chindaprasit J. Frailty syndrome in ambulatory patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12:1193-8. DOI: 10.2147/COPD.S134233
148. Miró Ò, Tost J, Gil V, Martín-Sánchez FJ, Llorens P, Herrero P, et al. The BRONCH-AHF study: effects on short-term outcome of nebulized bronchodilators in emergency department patients diagnosed with acute heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2018;20:822-6. DOI: 10.1002/ehf.1028
149. Pavasini R, D'Ascenzo F, Campo G, Biscaglia S, Ferri A, Contoli M, et al. Cardiac troponin elevation predicts all-cause mortality in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: Systematic review and metaanalysis. *Int J Cardiol.* 2015;191:187-93. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.05.006
150. Lipworth B, Wedzicha J, Devereux G, Vestbo J, Dransfield MT. Beta-blockers in COPD: time for reappraisal. *Eur Respir J.* 2016;48:880-8. DOI: 10.1183/13993003.01847-2015
151. Cuervo Pinto R, Hernández López S, Aguirre Juaristi N, Chaparro Pardo D, González Armengol JJ, Martín-Sánchez FJ. Efecto de la adecuación al alta del tratamiento antidiabético en los resultados a 90 días en los pacientes ingresados en una unidad de corta estancia. *Emergencias.* 2018;30:14-20. PMID: 29437305
152. Álvarez-Rodríguez E, Agud Fernández M, Caurel Sastre Z, Gallego Mínguez I, Carballo Cardona C, Juan Arribas A, et al. Recomendaciones de manejo de la diabetes, de sus complicaciones metabólicas agudas y de la hiperglucemia relacionada con corticoides en los servicios de urgencias. *Emergencias.* 2016;28:400-17. PMID: 29106085
153. Pérez-Díez C, Real-Campaña JM, Noya-Castro MC, Andrés-Paricio F, Abad-Sazatornil MR, Povar-Marco JB. Errores de medicación en un servicio de urgencias hospitalario: estudio de situación para mejorar la seguridad de los pacientes. *Emergencias.* 2017;29:412-415. PMID: 29188916
154. Bilbao Gómez-Martino C, Nieto Sánchez A, Fernández Pérez C, Borego Hernando MI, Martín-Sánchez FJ. Perfil de riesgo y análisis comparativo de los errores de conciliación de medicamentos según el médico prescriptor y la herramienta de prescripción. *Emergencias.* 2017;29:384-390. PMID: 29188912
155. Jennings JH, Thavarajah K, Mendez MP, Eichenhorn M, Kvale P, Yessayan L. Predischarge bundle for patients with acute exacerbations of COPD to reduce readmissions and ED visits: a randomized controlled trial. *Chest.* 2015;147:1227-34. DOI: 10.1378/chest.14-1123
156. Fernández Alonso C, Fuentes Ferrer M, Jiménez Santana MI, Fernández Hernández L, de la Cruz García M, González Del Castillo J, et al. Intervención multidimensional que mejora el pronóstico a corto plazo entre los ancianos frágiles dados de alta desde una unidad de corta estancia: estudio cuasiexperimental. *Rev Clin Esp.* 2018;218:163-9. DOI: 10.1016/j.rce.2018.01.008
157. Gavish R, Levy A, Dekel OK, Karp E, Maimon N. The Association Between Hospital Readmission and Pulmonologist Follow-up Visits in Patients With COPD. *Chest.* 2015;148:375-81. DOI: 10.1378/chest.14-1453
158. Miravittles M, Anzueto A. Chronic Respiratory Infection in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: What Is the Role of Antibiotics?. *Int J Mol Sci.* 2017;18(7). pii: E1344. DOI: 10.3390/ijms18071344
159. Donath E, Chaudhry A, Hernandez-Aya LF, Lit L. A meta-analysis on the prophylactic use of macrolide antibiotics for the prevention of disease exacerbations in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respir Med.* 2013;107:1385-92. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.05.004
160. Yao G-Y, Ma Y-L, Zhang M-Q, Gao Z-C. Macrolide Therapy Decreases Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbation: A Meta-Analysis. *Respiration.* 2013;86:254-60.
161. Herath SC, Poole P. Prophylactic antibiotic therapy for chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Cochrane database Syst Rev.* 2013;11:CD009764. DOI: 10.1002/14651858.CD009764.pub2
162. Herath SC, Poole P. Prophylactic antibiotic therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA.* 2014;311:2225-6. DOI: 10.1001/jama.2014.4929
163. Sethi S, Jones PW, Theron MS, Miravittles M, Rubinstein E, Wedzicha JA, et al. Pulsed moxifloxacin for the prevention of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Respir Res.* 2010;11:10. DOI: 10.1186/1465-9921-11-10
164. Yao G-Y, Ma Y-L, Zhang M-Q, Gao Z-C. Macrolide Therapy Decreases Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbation: A Meta-Analysis. *Respiration.* 2013;86:254-260. DOI: 10.1159/000350828
165. Figueira-Goncalves JM, Bethencourt-Martin N, Pérez-Méndez LI, Díaz-Pérez D, Guzmán-Sáenz C, Viña-Manrique P, et al. Impacto de

la vacunación neumocócica de polisacáridos conjugados 13-valente en las exacerbaciones de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica con obstrucción al flujo aéreo moderada-muy grave. *Rev Esp Quimioter.* 2017; 30:269-275. PMID: 28585796

166. González-Romo F, Picazo JJ, García Rojas A, Labrador Horrillo M, Barrios V, Magro MC, et al. Consensus document on pneumococcal vaccination in adults at risk by age and underlying clinical conditions. 2017 Update. *Rev Esp Quimioter.* 2017;30:142-168. PMID: 28198169
167. Bekkat-Berkani R, Wilkinson T, Buchy P, Dos Santos G, Stefanidis D, Devaster JM, Meyer N. Seasonal influenza vaccination in patients with COPD: a systematic literature review. *BMC Pulm Med.* 2017;17:79. DOI: 10.1186/s12890-017-0420-8
168. Sanei F, Wilkinson T. "Influenza vaccination for patients with chronic obstructive pulmonary disease: understanding immunogenicity, efficacy and effectiveness". *Ther Adv Respir Dis.* 2016;10:349-367. DOI: 10.1177/1753465816646050