

Exacerbación infecciosa en la EPOC

Dentro de la historia natural de la EPOC es esperado que los pacientes tengan “agudizaciones” o “exacerbaciones” de la enfermedad. Los procesos infecciosos bacterianos o virales son la causa más frecuente de este fenómeno, aunque no la única. Está demostrado que las exacerbaciones bacterianas se acompañan de mayor inflamación local y sistémica en contraste con las exacerbaciones no bacterianas produciendo un mayor deterioro de la capacidad funcional del paciente durante y después del evento, y poniendo en riesgo la vida.¹⁻⁴ Aunque no es posible predecir de manera exacta cuáles pacientes son más propensos a tener exacerbaciones, se han identificado como factores de riesgo la presencia de síntomas cotidianos como tos y expectoración, el tabaquismo activo, el pobre apego al tratamiento y el antecedente de exacerbaciones previas. Estos factores son encontrados con mayor frecuencia en aquellos pacientes con más tiempo de padecer la EPOC y en aquellos con mayor severidad de la misma. Debido a que cada nuevo episodio de exacerbación acelera la progresión de la EPOC es muy importante el tratamiento adecuado de las mismas así como implementar medidas de prevención. En este apartado haremos recomendaciones respecto al manejo del componente infeccioso de las exacerbaciones. Le sugerimos revise las secciones previas de este consenso donde se tratan otros aspectos relevantes del manejo integral de esta complicación.

ETIOLOGÍA DE LAS EXACERBACIONES INFECCIOSAS

Las infecciones ocasionan hasta el 80% de las exacerbaciones de EPOC. El 40 a 60% de estas infecciones son bacterianas, 30% a 48% son por virus respiratorios, más frecuente el rinovirus, y 10% por bacterias atípicas.⁵⁻⁹ Las infecciones bacterianas pueden ocurrir en cualquier época del año pero no es inusual que sean precedidas o coincidan con una infección viral en la época invernal (20-25% de los casos). No es de sorprenderse que la infección pueda ser causada por 2 bacterias de manera simultánea. La coinfección virus-bacterias ha sido sugerida como un factor para presentar una mayor respuesta inflamatoria tanto en la vía aérea como a nivel sistémico, así como una mayor caída en el FEV₁ y estancia hospitalaria más prolonga-

da.^{10,11} En el *cuadro 1* se muestran los gérmenes más comúnmente identificados.¹² Hay suficiente evidencia para sostener que a mayor gravedad de la EPOC, mayor es el riesgo de colonización bacteriana y el espectro bacteriano se amplía para incluir gérmenes Gram negativos y enterobacterias.^{13,14} En pacientes con EPOC leve o moderado históricamente se han considerado como las bacterias más frecuentes al *Haemophilus influenzae*, a la *Moraxella catarrhalis* y el *Streptococcus pneumoniae*. A este respecto hay que aclarar que si bien éstos son los microorganismos más reportados, existen otros cuya identificación es difícil, aún con los recursos diagnósticos más avanzados, como ocurre con los virus (siendo el rinovirus el más común) y los llamados gérmenes “atípicos” donde se incluyen la *Chlamydia pneumoniae* (el más común), el *Mycoplasma pneumoniae* y la *Legionella pneumophila*. Los factores de riesgo relacionados con mala evolución durante las exacerbaciones de EPOC se muestran en el *cuadro 2*.¹⁵⁻¹⁸ Es importante resaltar que entre más de estos factores tenga un enfermo, es más probable encontrar enterobacterias y *Pseudomonas aeruginosa*,^{5,19,20} las cuales son consideradas como las principales responsables en pacientes con exacerbación severa principalmente en los pacientes con EPOC moderado a muy grave.

Cuadro 1. Microorganismos más comunes asociados a exacerbación infecciosa de la EPOC.

Tipo de agente	Agente
Virus	Rinovirus Influenza Parainfluenza Coronavirus Adenovirus Virus sincitial respiratorio
Bacterias	<i>Haemophilus influenzae</i> <i>Streptococcus pneumoniae</i> <i>Moraxella catarrhalis</i> <i>Chlamydia pneumoniae</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>

Cuadro 2. Factores de riesgo para una mala evolución de una exacerbación de la EPOC.

Disnea grave
Comorbilidades (diabetes, insuficiencia cardiaca, renal o hepática)
Más de 4 exacerbaciones en el último año
Ingreso hospitalario por exacerbación el año previo
Uso de esteroides sistémicos en los últimos 3 meses
Uso de antibióticos en los últimos 3 meses
Bronquiectasias

Etiología regional (México)

Es necesario considerar que puede existir importante variabilidad en los patrones etiológicos y de susceptibilidad a los antimicrobianos de un país a otro e inclusive de una institución a otra. En nuestro medio hay escasa información relacionada con la microbiología y la susceptibilidad de los patógenos asociados a exacerbaciones de la EPOC.

En la ciudad de México, investigadores del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) realizaron un estudio interno en el que, si bien encontraron similitudes con lo publicado en la literatura internacional, encontraron además una notable diferencia: la presencia de *P. aeruginosa* no sólo en casos severos sino también en EPOC leve y el hallazgo de *Moraxella catarrhalis* sólo en casos severos (Dr. Francisco Quiñones, comunicación personal).

EL PAPEL DE LA RESISTENCIA BACTERIANA EN EL TRATAMIENTO DE LAS EXACERBACIONES

El fenómeno de resistencia bacteriana en gérmenes respiratorios, es un problema creciente a nivel mundial que llega a tener magnitudes epidémicas en algunas regiones.^{6,7,21-}

²³ Si bien el problema de resistencia se ha observado en las principales bacterias implicadas en la etiología de la exacerbación y con prácticamente todos los antibióticos recomendados para estas infecciones (*Cuadro 3*, modificado de las Guías de la ALAT 2004), el caso mejor estudiado y documentado es el del neumococo resistente a penicilina. Los estudios ALEXANDER (mundial) y SENTRY (Latinoamericano) muestran porcentajes de resistencia del 26.6% y 20.7% respectivamente. Un estudio más reciente, realizado en la ciudad de México, reportó *Streptococcus pneumoniae* resistentes a la penicilina en el 23.2% de 315 cepas colectadas en el periodo 1995-2001.²⁴ Un hecho por demás alarmante que se ha observado en cepas de neumococos resistentes a penicilina es que hasta el 90% de ellas muestra resistencia cruzada a otro antibiótico, fenómeno conocido como multiresistencia. La tasa de resistencia a macrólidos como eritromicina o claritromi-

Cuadro 3. Resistencias. Actividad *in vitro* de varios antibióticos contra bacterias respiratorias en Latinoamérica y México.

	Sensibilidad (%)		
	<i>S. pneumoniae</i>	<i>H. influenzae</i>	<i>M. catarrhalis</i>
Penicilina	71.4	—	—
Amoxicilina	85.5	87.2	6.2
Amoxicilina/ clavulanato	85.5	99.6	100
Cefuroxima	81.2	98.8	99
Cefotaxima	88.9	100	100
Azitromicina	87.2	100	100
Claritromicina	86.2	91.7	100
Telitromicina	100	98.4	100
Levofloxacino	98.3	100	100
Moxifloxacino	98.7	100	100
Gemifloxacino	99.6	100	100

cina oscila alrededor del 30%. Las fluoroquinolonas respiratorias, levofloxacino, moxifloxacino y gemifloxacino son las menos afectadas por este fenómeno. Es importante hacer notar que ciprofloxacino es la quinolona con menor potencia contra neumococo.²⁵ Por otro lado, el 18% de las cepas de *H. influenzae* aisladas de pacientes con EPOC y 100% de las *M. catarrhalis* producen betalactamasas, lo que implica una menor susceptibilidad a los antibióticos de la familia de betalactámicos.

Debido al gran número de cepas resistentes de neumococos, *H. influenzae* y *M. catarrhalis* en nuestro medio, podemos considerar que hemos “perdido” a la penicilina, la eritromicina y el trimetropim/sulfametoxazol como medicamentos de primera línea contra estos gérmenes. Los patrones de resistencia a las cefalosporinas son variables y muchas de ellas a pesar de mostrar sensibilidad “*in vitro*” no alcanzan concentraciones tisulares adecuadas cuando se administran por vía oral. Afortunadamente se siguen produciendo nuevos medicamentos como la más reciente fluoroquinolona respiratoria gemifloxacino o el linezolid, contra los que aún no se ha reportado resistencia.²⁶ Este último medicamento se recomienda sólo para casos de infecciones severas y en los que se encuentra documentada alta resistencia. Además se han diseñado presentaciones ingeniosas de medicamentos ya conocidos como la azitromicina, que permiten administrar un tratamiento completo en monodosis, lo cual en teoría tiene ventajas para combatir las resistencias ya existentes y evitar su generación. Las concentraciones séricas y tisulares altas y el apego al tratamiento son requisitos indispensables para alcanzar la curación y evitar la generación de resistencias. Los tratamientos más cortos se asocian a menor incidencia de generación de resistencias mientras que los tratamientos largos hacen lo contrario.

SELECCIÓN DE ANTIBIÓTICOS

El uso de antibióticos en la exacerbación de la EPOC ha sido cuestionado pero es claro que existen subgrupos de pacientes que se benefician de su uso.²⁷⁻³² No hay ninguna duda sobre la indicación del uso de antibióticos en los pacientes con exacerbación de EPOC e insuficiencia respiratoria severa que requieren ventilación mecánica.^{14,15} Es menos clara la evidencia de los criterios clínicos para tratar con antibióticos a los pacientes con exacerbaciones leves o moderadas, ya que los estudios son pequeños y los criterios comúnmente utilizados en diversas guías^{15,33-38} no han sido validados en otros estudios.³⁴ En general los tres síntomas cardinales que apoyan el uso de antimicrobianos son: incremento en la disnea, incremento en la producción de esputo y cambio del esputo a purulento. Se sugiere que deben estar presentes al menos dos de ellos, pero la sola presencia de esputo purulento puede ser suficiente.

Debido a que es difícil identificar *a priori* los pacientes con infección bacteriana, es una práctica generalizada que casi todos los pacientes con agudización de la EPOC, reciban antimicrobianos. Más complicado aún es tomar la decisión de cuál antibiótico indicar. Existen múltiples antibióticos disponibles y hay diferentes guías de tratamiento que sugieren cómo usarlos.^{5,7,15,19,20,33-38} La decisión del antibiótico a indicar debe basarse en cobertura de la etiología más probable, considerar el problema de resistencia local, la forma de administración, la disponibilidad del medicamento y la severidad del caso. Es muy importante además, considerar el aspecto farmacocinético y farmacodinámico de cada droga, ya que los resultados de sensibilidad *in vitro* no se pueden extrapolar directamente al paciente. El ejemplo más claro a este respecto es el del ciprofloxacino; que es un excelente antibiótico con un amplio espectro, pero las concentraciones necesarias *in vitro* para matar al neumococo no son alcanzadas en el tejido respiratorio a las dosis recomendadas por lo que no se considera un buen medicamento contra este germen.³⁵

Las guías de la Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT) publicadas en 2001 y actualizadas en 2004^{15,20} sugieren un tratamiento empírico de antibióticos en base a los valores espirométricos. En las guías se menciona la utilidad del FEV₁ para elegir algún antibiótico, pues de acuerdo a diferentes estudios, hay una correlación significativa entre la severidad de la enfermedad y ciertos gérmenes. Sin embargo, estas recomendaciones pueden variar según la susceptibilidad bacteriana local.^{5,19} El *cuadro 4* es una modificación de las recomendaciones de ALAT 2004 señalando los gérmenes más probables en base a la severidad de la EPOC, y no de la exacerbación. Los factores mencionados en el 2, son criterios útiles

Cuadro 4. Patógenos más frecuentes en las exacerbaciones de acuerdo a la gravedad de la EPOC.

	FEV ₁	Patógenos más frecuentes
EPOC leve sin factores de riesgo	> 50%	<i>H. influenzae</i> <i>M. catarrhalis</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>C. pneumoniae</i> <i>M. pneumoniae</i>
EPOC leve con factores de riesgo	> 50%	<i>H. influenzae</i> <i>M. catarrhalis</i> NRP**
EPOC moderada	35-50%	<i>H. influenzae</i> <i>M. catarrhalis</i> NRP** Enterobacterias
EPOC grave	< 35%	<i>H. influenzae</i> NRP** Enterobacterias <i>P. aeruginosa</i>

**NPR: Neumococo resistente a la penicilina
En México se ha reportado *Pseudomonas* en casos leves y *Moraxella* en casos graves

para clasificar a los pacientes cuando se carece de espirometría, hecho muy común en nuestro medio.^{36,37} Existen otras guías más recientes como la publicada en forma conjunta por ATS/ERS³⁸ o las de la Canadian Thoracic Society y la Canadian Infectious Disease Society las cuales son revisadas por Anzueto en el 2005.⁷ GOLD también hace nuevas recomendaciones a este respecto en el 2006.³³ En términos generales, podemos decir que las recomendaciones coinciden en que la mayor parte de los casos requerirán tratamiento con antibióticos. Si la exacerbación se debe a una neumonía los pacientes deberán ser tratados acorde a las recomendaciones para esta infección.³⁹ En las agudizaciones infecciosas no neumónicas, cuando son casos no muy complicados, sin factores de riesgo se pueden usar macrólidos (claritromicina o azitromicina) o ampicilina/sulbactam o amoxicilina de primera línea. Se puede usar además una cefalosporina con actividad anti *H. influenzae* como la cefuroxima. Los macrólidos tienen la ventaja sobre los betalactámicos en que tienen cobertura contra los gérmenes atípicos. En casos más complicados entran al escenario las fluoroquinolonas respiratorias: levofloxacino (la más antigua), moxifloxacino y gemifloxacino (la más reciente). El gatifloxacino ha dejado de usarse debido a reportes de toxicidad relacionados con el metabolismo de los carbohidratos. El ciprofloxacino no se considera una quinolona

respiratoria ya que no es efectiva contra el neumococo y carece de cobertura contra la mayoría de los gérmenes atípicos. Sólo se debe indicar cuando se desea cubrir la posibilidad de *P. aeruginosa*, situación en la que es el fármaco de elección cuando no existe resistencia local debiendo combinarse con otro antibiótico con cobertura anti-*Pseudomonas*. El uso de las fluoroquinolonas respiratorias es también un tema de controversia.^{40,41} No existe duda en que son excelentes antibióticos, efectivos contra el neumococo, aún cuando sea resistente a penicilina o ciprofloxacino y con adecuada cobertura contra los otros patógenos más comunes, incluyendo los gérmenes atípicos. Tienen además un perfil farmacocinético y farmacodinámico ideal, ya que alcanzan concentraciones más altas en el tejido y las secreciones respiratorias que en el suero con la administración oral y en una sola toma diaria y con una muy baja toxicidad. El levofloxacino en particular debe ser dado a dosis más altas si se sospecha de neumococo resistente. Además de los beneficios médicos, las quinolonas disminuyen los costos directos e indirectos relacionados con el tratamiento de esta complicación y aumentan el periodo libre de exacerbaciones, lo cual es muy benéfico para la historia natural de la EPOC. La controversia de las fluoroquinolonas radica sobre cuando puede ser el mejor momento para usarlas: ¿Como primera línea en todos los casos o sólo en casos seleccionados? Algunos sugieren lo primero, argumentando que usar el mejor antibiótico, además de darle un mayor efecto terapéutico al paciente, disminuye el riesgo de generar resistencia y acaba con la ya existente, mientras que los que defienden el uso selectivo argumentan que es mejor guardar la mejor arma para tratar una falla y evitar su uso indiscriminado para disminuir la generación de resistencias a dicho medicamento. En la práctica diaria la tendencia es cada vez más hacia usar las quinolonas respiratorias como medicamentos de primera línea. El gemifloxacino y el moxifloxacino permiten dar cursos cortos de 5 días con respuestas terapéuticas favorables alrededor del 85 al 89%. La azitromicina tiene el mismo porcentaje de respuestas favorables pero sólo lo recomendamos en casos leves. La claritromicina, amoxicilina, cefuroxima y levofloxacino alcanzan respuestas de un 78 al 83% con cursos de 7 días.³⁹⁻⁴⁵ Los estudios actuales se están enfocando en confirmar la seguridad y eficacia de este tipo de esquemas terapéuticos acortados.

Las recomendaciones mencionadas en el *cuadro 5* provienen de los nombres de este consenso, son los autores tratando de simplificar la elección del tratamiento empírico inicial. Es obvio que el paciente debe individualizarse y que el esquema inicial puede y en ocasiones debe ser ajustado cuando se tenga más información sobre la etiología, la presencia o no de re-

Cuadro 5. Recomendaciones de tratamiento empírico inicial en base a la severidad.

Grupo 1 (a)	Claritromicina, azitromicina Cefuroxima Amoxicilina-clavulanato Ampicilina-sulbactam Telitromicina Fluoroquinolona respiratoria si se sospecha NRP*
Grupo 2 (b)	Levofloxacino a dosis altas Moxifloxacino Gemifloxacino Amoxicilina-clavulanato Ampicilina-sulbactam
Grupo 3 (c)	Ciprofloxacina IV a dosis altas + otro antibiótico anti- <i>Pseudomonas</i> Levofloxacino IV a dosis altas + otro antibiótico anti- <i>Pseudomonas</i>

- a) Exacerbación leve: sin factores de riesgo del *cuadro 2* y sin insuficiencia respiratoria.
b) Exacerbación moderada: con factores de riesgo del *cuadro 2* pero sin insuficiencia respiratoria.
c) Exacerbación grave: con o sin factores de riesgo pero con insuficiencia respiratoria. Estos pacientes requieren manejo intrahospitalario.

*NRP: Neumococo resistente a la penicilina

El orden de los medicamentos no indica el orden en que se deben seleccionar

Cuadro 6. Dosis de los antibióticos más comúnmente usados.

Claritromicina: 500 mg VO c/12 h por 7-10 días
Azitromicina: 500 mg VO c/24 h por 3-5 días o 2 g vo dosis única de liberación prolongada
Cefuroxima: 500 mg VO c/12 h por 10 días
Amoxicilina-clavulanato: 875 mg VO c/12 h por 10 días
Ampicilina-sulbactam: 750 mg VO c/12 h por 10 días
Telitromicina: 800 mg VO c/24 h por 5 días
Levofloxacino a dosis altas: 750 mg VO o IV c/24 h por 7 días
Moxifloxacino: 400 mg VO o IV c/24 h por 5 días
Gemifloxacino: 320 mg VO c/24 h por 5 días
Ciprofloxacino a dosis altas: 400 mg IV c/12 h por 7-14 días

sistencia y la evolución clínica. En los casos graves se debe tratar de identificar el agente etiológico mediante cultivos.

El conocer los patrones de susceptibilidad local es de vital importancia al momento de tomar la decisión del antibiótico que se utilizará. El uso juicioso y adecuado de los nuevos antimicrobianos disponibles evitará la generación de más resistencias y el que perdamos más antibióticos muy útiles para tratar a estos enfermos. El *cuadro 6* muestra las dosis recomendadas de antimicrobianos en el manejo de la exacerbación de la EPOC.

REFERENCIAS

1. Combivent Inhalation Aerosol Study Group. In chronic obstructive pulmonary disease, a combination of ipratropium and albuterol is more effective than either agent alone. *Chest* 1994; 105: 1411-1419.
2. Warren PM, Flenley DC, Millar JS, Avery A. Respiratory failure revisited: acute exacerbations of chronic bronchitis between 1961-68 and 1970-76. *Lancet* 1980; 1:467-470.
3. Wilson R. Bacterial infection and chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1999; 13: 233-235.
4. Sethi S, Muscarella K, Evans N, Klingman K, Grant BJB, et al. Airway inflammation and etiology of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 2000; 3: 1557-1565.
5. Eller J, Ede A, Schaberg T, Niederman MS, Mauch H, et al. Infective exacerbations of chronic bronchitis. Relation between bacteriologic etiology and lung function. *Chest* 1998; 113: 1542-1548.
6. Recomendaciones ALAT sobre la exacerbación infecciosa de la EPOC. *Arch Bronch* 2001; 37: 349-357.
7. Martinez FJ, Anzueto A. Appropriate outpatient treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *Am J Med* 2005; 118 Suppl 7A: 39S-44S.
8. Seemungal T, Harper-Owen R, Bhowmik A, Moric I, Wedzicha J, et al. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1618-1623.
9. Rohde G, Wiethage A, Borg I, Kauth M, Bauer TT, et al. Respiratory viruses in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease requiring hospitalization: a case control study. *Thorax* 2003; 58: 37-42.
10. Papi A, Bellettato CM, Braccioni F, Romagnoli M, et al. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease Severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 114-120.
11. Wilkinson TMA, Hurst JR, Perera WR, Wilks M, Donaldson GC, et al. Effect of: interactions between lower airway bacterial and rhinoviral infection in exacerbations of COPD. *Chest* 2005; 129: 317-324.
12. Pauwels RA, Buist S, Calvey PMA, Jenkins C, Hurd S. Global Strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLB/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1256-1276.
13. Zalacain R, Sobradillo V, Amilibia J, Barrón J, Achótegui V, et al. Predisposing factors to bacterial colonization in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1999; 13: 343-348.
14. Monso E, Rosell AT, Boret G, Manterola J, Cardona PJ, et al. Risk factors of lower airway bacterial colonization in chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1999; 13: 338-342.
15. Luna JM, Jardim JR y ALAT. Update to the Latin American Association (ALAT) Recommendations on Infectious exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Bronch* 2004; 40: 315-325.
16. Miravittles M. El fracaso en el tratamiento de las agudizaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Factores de riesgo e importancia clínica. *Med Clin (Barc)* 2002; 5: 304-314.
17. Dewan NA, Rafique S, Kanwar B, Satpathy H, Ryschon K, et al. Acute exacerbations of COPD. Factors associated with poor treatment outcome. *Chest* 2000; 2: 662-671.
18. Miravittles M, Murio C, Guerrero T, on behalf of the DAFNE Group. Factors associated with relapse after ambulatory treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. A prospective multicenter study in the community. *Eur Respir J* 2001; 17: 928-933.
19. Miravittles M, Espinosa C, Fernández-Laso E, Martos JA, Maldonado JA, et al and Study Group of Bacterial Infection in COPD. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. *Chest* 1999; 116: 40-46.
20. Ball P. Epidemiology and treatment of chronic bronchitis and exacerbations. *Chest* 1995; 108: 43S-52S.
21. Jacobs MR. *Streptococcus pneumoniae*: Epidemiology and Patterns of Resistance. *Am J Med* 2004; 117, 3s.
22. Guzmán-Blanco M, Casellas JM, Sader HS. Bacterial resistance to antimicrobial agents in Latin America. The giant is awakening. *Infect Dis Clin North Am* 2000; 14: 67-81.
23. Castanheira M, Gales AC, Mendes RE, Jones RN, Sader HS. Antimicrobial susceptibility of *Streptococcus pneumoniae* in Latin America: results from five years of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10: 645-51.
24. Quiñones-Falconi F, Calva JJ, Lopez-Vidal Y, Galicia-Velazco M, Jimenez-Martinez ME, et al. Antimicrobial susceptibility patterns of *Streptococcus pneumoniae* in Mexico. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2004; 49: 53-58.
25. Calva-Mercado, Castillo G, López-Vidal Y. Actividad de las fluoroquinolonas en aislamientos clínicos de *Streptococcus pneumoniae* con diferente susceptibilidad a la penicilina: Estudio epidemiológico en cinco ciudades de la república mexicana. *Gac Med Mex* 2005; 141: 253-258.
26. Yoo BK, Triller DM, Yong CS, Lodise TP. Gemifloxacin: a new fluoroquinolone approved for treatment of respiratory infections. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 1226-1235.
27. Sohy C, Pilette C, Niederman MS, Sibille Y. Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and antibiotics: what studies are still needed? *Eur Respir J* 2002; 19: 966-975.
28. Wilson R. Bacteria, antibiotics and COPD. *Eur Respir J* 2001; 17: 995-1007.
29. McCrory DC, Brown C, Gelfand SE, Bach PB. Management of acute exacerbations of COPD: a summary and appraisal of published evidence. *Chest* 2001; 119: 1190-1209.
30. Murphy TF, Sethi S, Niederman MS. The role of bacteria in exacerbations of COPD. A constructive view. *Chest* 2000; 118: 204-209.
31. Hirschmann JV. Do bacteria cause exacerbations of COPD? *Chest* 2000; 118: 193-203.
32. Adams SG, Melo J, Luther M, Anzueto A. Antibiotics are associated with lower relapse rates in outpatients with acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000; 117: 1345-352.
33. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Document 2006. NHLB/WHO Global initiative for chronic lung Disease. www.goldcopd.org

34. Stockley RA, O'Brien C, Pye A, Hill SL. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest* 200; 2: 1638-1645.
35. Shams WE, Evans ME. Guide to Selection of fluoroquinolones in patients with low respiratory tract infections. *Drugs* 2005; 65: 949-991.
36. Miravittles M, Murio C, Guerrero T, Segú JL. Tratamiento de la bronquitis crónica y la EPOC en atención primaria. *Arch Bronconeumol* 1999; 35: 173-178.
37. Kesten S, Chapman KR. Physician perceptions and management of COPD. *Chest* 1993; 104: 254-258.
38. Celli BR, MacNee W; ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004; 23: 932-46.
39. Lieberman D, Gelfer Y, Varshavsky R, Dvoskin B, Friedman MG, et al. Pneumonic vs nonpneumonic acute exacerbations of COPD. *Chest* 2002; 122: 1264-1270.
40. Appelbaum PC, Gillespie SH, Burley CJ, Tillotson GS. Antimicrobial selection for community-acquired lower respiratory tract infections in the 21st century: a review of gemifloxacin. *Int J Antimicrob Agents* 2004; 23: 533-546.
41. Williams JH Jr. Fluoroquinolones for respiratory infections: too valuable to overuse. *Chest* 2001; 120: 1771-1775.
42. Sethi S, Fogarty C, Fulambarker A. A randomized, double-blind study comparing 5 days oral gemifloxacin with 7 days oral levofloxacin in patients with acute exacerbation of chronic bronchitis. *Respir Med* 2004; 98: 697-707.
43. Wilson R, Allegra L, Huchon G, Izquierdo JL, Jones P, Schaberg T, et al. MOSAIC Study Group. Short-term and long-term outcomes of moxifloxacin compared to standard antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 2004; 125: 953-964.
44. Wilson R, Schentag JJ, Ball P, Mandell L; 068 Study Group. A comparison of gemifloxacin and clarithromycin in acute exacerbations of chronic bronchitis and long-term clinical outcomes. *Clin Ther* 2002; 24: 639-652.
45. Amsden GW, Baird IM, Simon S, Treadway G. Efficacy and safety of azithromycin vs levofloxacin in the outpatient treatment of acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 2003; 123: 772-777.

