



Revisión

Infección bronquial crónica en EPOC estable

Juan José Soler-Cataluña^{a,b,c} y Miguel Angel Martinez-García^{c,d,*}



^a Servicio de Neumología. Hospital Arnau de Vilanova-Lliria, Valencia, España

^b Departamento de Medicina. Universidad de Valencia, Valencia, España

^c Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Madrid, España

^d Departamento de Neumología. Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 4 de enero de 2023

Aceptado el 25 de enero de 2023

On-line el 3 de febrero de 2023

Palabras clave:

EPOC
Infección bronquial crónica
Pseudomonas aeruginosa
Corticoides inhalados
Antibióticos inhalados
Macrólidos

Keywords:

COPD
Chronic bronchial infection
Pseudomonas aeruginosa
Inhaled corticosteroids
Inhaled antibiotics
Macrolides

R E S U M E N

Clásicamente el papel de la infección pulmonar en el paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se ha centrado en los periodos de agudización. Sin embargo, en fase de estabilidad clínica, se ha prestado poca atención al papel que pueden jugar la presencia de microorganismos potencialmente patógenos (MPP) (en especial de forma repetida, lo que se conoce como infección bronquial crónica [IBC]) en la patogenia, pronóstico y tratamiento de la enfermedad. En los últimos años, sin embargo, se han ido acumulando algunas evidencias sobre el efecto deletéreo de esta situación. La IBC en EPOC se ha asociado a una mayor inflamación local, mayor gravedad de la enfermedad, peor calidad de vida relacionada con la salud, mayor número y gravedad de agudizaciones y eventos cardiovasculares, la presencia de bronquiectasias, una pérdida acelerada de función pulmonar e incluso mayor mortalidad (en especial cuando es *Pseudomonas aeruginosa* (PA) el microorganismo causante de la infección). No se conoce, sin embargo, cuál es el papel que el tratamiento antiinflamatorio o antibiótico de esta infección pueda tener. La presente revisión repasa la evidencia científica existente sobre la IBC en la EPOC estable, desde su propia definición hasta los posibles tratamientos. Asimismo se abordarán los numerosos retos futuros que genera, en especial el desarrollo en el conocimiento del microbioma pulmonar, sus alteraciones y sus consecuencias.

© 2023 Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Chronic Bronchial Infection in Stable COPD

A B S T R A C T

Classically, the role of pulmonary infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) has focused on periods of exacerbation. However, in a clinically stable situation, little attention has been paid to the role play by the presence of potentially pathogenic micro-organisms (especially when they are repeatedly isolated, which is known as chronic bronchial infection [CBI]) in the pathogenesis, prognosis and disease treatment. In recent years, however, some evidence has been published on the deleterious effect of CBI in COPD since it has been associated to greater local inflammation, greater disease severity, poorer health-related quality of life, greater number and severity of exacerbations and cardiovascular events, presence of bronchiectasis, rapid decline of lung function, and even higher mortality (especially related to *Pseudomonas aeruginosa* infection). It is not known, however, what is the role of anti-inflammatory or antibiotic treatments on CBI in stable COPD patients. This review focused on the scientific evidence on this topic that exists up to now, from the very definition of IBC in COPD to the possible treatments that this situation entails, as well as the numerous future challenges it generates, especially the development of knowledge of the pulmonary microbiome, its alterations and its consequences.

© 2023 Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mianmartinezgarcia@gmail.com (M.A. Martinez-Garcia).

Introducción

A pesar de las distintas campañas de concienciación antitabaco y medioambientales, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) sigue, y posiblemente seguirá siendo, una de las principales causas de morbilidad y mortalidad del mundo¹. La inflamación crónica y en ocasiones progresiva en la vía aérea producida tanto por el humo del tabaco como por otras sustancias o gases tóxicos provoca un daño de las vías aéreas con posterior remodelación de la pared bronquial y la consecuente obstrucción no reversible al flujo aéreo que define la enfermedad².

La historia natural de la EPOC no solo se ve influenciada por el grado de exposición presente o pasado a los gases tóxicos procedentes del tabaco u otros orígenes, sino también a otra serie de circunstancias, tanto intrínsecas como extrínsecas, de las que solo algunas son tratables (*treatable traits*). Como ejemplos de circunstancias no tratables (al menos hoy en día) estarían, entre otras, la edad, el sexo o la predisposición genética³. Sin embargo, existen otras causas potencialmente tratables de enorme importancia de entre las que destacan las agudizaciones. Esta circunstancia, que suele ser desencadenada en la mayoría de las ocasiones por una infección bacteriana, vírica o por la coexistencia de ambas se ha relacionado con un empeoramiento en el pronóstico de la enfermedad⁴. Ello hace que muchos de los ensayos clínicos realizados en EPOC hasta la fecha vayan encaminados hacia una reducción de las mismas.

Por lo tanto, hasta el momento, la mayoría de las guías de práctica clínica (GPC) nacionales e internacionales se han centrado en establecer recomendaciones para el óptimo manejo de los síntomas del paciente con EPOC estable (especialmente mediante el uso de broncodilatadores y corticoides inhalados (CSI) en algunos casos), y del paciente agudizado^{3,5}. Pero ¿qué ocurre con aquellos pacientes con EPOC que, a pesar de encontrarse fuera de un periodo de agudización, siguen presentando el aislamiento (en especial de forma repetida, lo que se denomina infección bronquial crónica [IBC])⁶ de microorganismos potencialmente patógenos (MPP) en la vía aérea?, ¿es esta una circunstancia a la que debe prestarse atención?, ¿es extrapolable a individuos con EPOC el diagnóstico y manejo que se realiza de la IBC en pacientes con bronquiectasias o fibrosis quística (FQ) (en las que sí se ha demostrado que produce un daño importante y debe de ser tratada)^{7,8}? Durante los últimos años se han ido acumulando algunas evidencias científicas que concurren en señalar la importancia del aislamiento de MPP en pacientes con EPOC estable, al menos bajo determinadas circunstancias.

En el presente manuscrito se revisará la evidencia al respecto, desde los conceptos microbiológicos que definen la IBC, su epidemiología, factores de riesgo e impacto sobre la evolución de pacientes con EPOC en fase estable, hasta la posible existencia de un fenotipo infeccioso especial de EPOC o la consideración de la IBC en la EPOC estable como un posible rasgo tratable de la enfermedad.

Definición, epidemiología y factores de riesgo de la IBC en EPOC

Definición

Hasta hace pocos años, la vía aérea y el parénquima pulmonar se consideraban zonas estériles. Sin embargo, técnicas de secuenciación masiva del ácido desoxirribonucleico (ADN) han permitido identificar distintas comunidades de gérmenes, incluso en ausencia de infección⁹. Los microorganismos que forman parte de esta microbiota «normal» están presentes en bajas concentraciones, generalmente no son cultivables en los medios de cultivo convencionales, y se encuentran en un fino equilibrio entre sí, constituyendo un medio protector para el huésped, con

Tabla 1

Principales definiciones relacionadas con la infección bronquial crónica

Microbiota pulmonar	Comunidad microbiana pulmonar, que consiste en una variedad de microorganismos que se encuentran en el tracto respiratorio inferior.
Primoinfección	Primer aislamiento de un determinado microorganismo potencialmente patógeno (MPP) en una muestra respiratoria, durante la fase estable de la enfermedad
Infección bronquial crónica	El crecimiento de un mismo MPP en al menos tres cultivos en un año, separados entre sí, al menos un mes.
Erradicación	Cuando no se aísla el MPP responsable de la IBC en al menos tres cultivos consecutivos durante un año, separados al menos un mes.

efectos inmunomoduladores^{9,10}. Sin embargo, bajo determinadas circunstancias, se producen desequilibrios (disbiosis), con sobrecrecimiento de unas comunidades frente a otras. Es entonces cuando, empleando métodos tradicionales, se pueden aislar diversos microorganismos en las secreciones respiratorias, algunos de los cuales se consideran MPP.

Tradicionalmente este tipo de aislamientos, fuera de un periodo de agudización, se describían como «colonizaciones». Sin embargo, diferentes estudios indican que estos MPP contribuyen a una mayor inflamación local y sistémica, incrementan el riesgo de agudización, y aceleran la progresión de la enfermedad^{11,12}, por lo que actualmente se considera más apropiado emplear el término IBC. Por tanto, conceptualmente la IBC se definiría como la presencia de MPP en secreciones respiratorias que causa una reacción inflamatoria anómala¹³. Esta definición implica documentar la coexistencia del aislamiento de MPP y la presencia asociada de un daño pulmonar. En la práctica este último aspecto no es fácil de demostrar, aunque se puede asumir en presencia de aislamientos repetidos de MPP y consecuencias clínicas derivadas de esta circunstancia. En este sentido, un documento de consenso español reciente define la IBC en el paciente estable como la identificación de tres o más cultivos positivos para el mismo MPP durante un año, separados al menos un mes entre sí⁶. Esta definición se basa en la evidencia procedente de estudios realizados en pacientes con bronquiectasias, donde se sugiere que las consecuencias clínicas de la IBC pueden diferir en casos que presentan un simple aislamiento frente a los que lo presentan de forma recurrente^{14,15}. Algunos datos indirectos recientes sugieren que algo parecido podría suceder en la EPOC^{16,17}. La [tabla 1](#) recoge las principales definiciones vinculadas a la IBC.

Epidemiología

Entre 30-50% de los pacientes con EPOC presentan a lo largo de su historia natural al menos un aislamiento de algún MPP ([tabla 2](#))^{13,18,19}. Sin embargo, se desconoce con precisión cuál es la prevalencia de la IBC. La proporción de cultivos positivos en paciente con EPOC estable varía dependiendo de la secreción respiratoria evaluada y los puntos de corte empleados. En estudios con cultivos positivos para MPP, el esputo ha identificado entre 38-74% de muestras positivas¹³. Con cepillado bronquial protegido el aislamiento de MPP es algo menor, entre 22-83%¹³. De forma parecida en el lavado broncoalveolar se han identificado entre 33-43% de MPP¹³. Uno de los microorganismos con más repercusión clínica, es *Pseudomonas aeruginosa* (PA). Distintos estudios transversales indican que este germen sería el responsable de 4-15% de todos los MPP capaces de inducir una IBC^{13,18}.

Factores de riesgo

Los factores de riesgo más comúnmente identificados para la presencia de una IBC en pacientes con EPOC

Tabla 2
Listado de microorganismos potencialmente patógenos en la EPOC

<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Moraxella catarrhalis</i>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Otros bacilos gram-negativos no fermentadores:
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>
<i>Acinetobacter baumannii</i>
<i>Alcaligenes faecalis</i>
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
<i>Pseudomonas spp</i>
<i>Klebsiella pneumoniae</i>
Otras enterobacterias
<i>Escherichia coli</i>
<i>Klebsiella aerogenes</i>
<i>Enterobacter cloacae</i>
<i>Serratia marcescens</i>
<i>Proteus spp</i>
<i>Providencia spp</i>
<i>Citrobacter spp</i>
<i>Staphylococcus aureus</i> , incluyendo meticilina-resistentes
<i>Pasteurella multocida</i>

son el tabaquismo⁹⁻²², la peor función pulmonar^{21,22}, las comorbilidades²⁰, el incremento de agudizaciones previas y la presencia de bronquiectasias^{13,20,23,24}. La presencia de un esputo purulento y un mayor grado de disnea, también son predictores clínicos de aislamiento de MPP en pacientes con EPOC estable²⁰.

Para el caso concreto de la adquisición de PA, el uso de múltiples tandas de antibióticos o corticoides sistémicos, la enfermedad avanzada, las bronquiectasias, el tabaquismo activo o la estancia previa en la unidad de cuidados intensivos también han sido implicados como factores de riesgo^{10,13,18,19,25-28}.

Consecuencias clínicas de la IBC en la EPOC estable

Lejos de ser una situación inocua, tanto el aislamiento de algunos MPP como la presencia de una IBC (aislamientos repetidos) en pacientes con EPOC (aun fuera de una fase de agudización) se han asociado a diferentes circunstancias negativas de la enfermedad como una mayor inflamación bronquial²⁹, una mayor gravedad clínica³⁰, peor calidad de vida relacionada con la salud³¹, mayor número y gravedad de las agudizaciones²³, presencia de bronquiectasias²⁴, mayor consumo de fármacos²⁶, mayor número de eventos cardiovasculares¹⁷, e incluso mayor mortalidad²⁸. Sin embargo, esta relación no se establece de forma constante ya que depende fundamentalmente del tipo de MPP del que se trate, siendo hasta el momento la infección por PA la mejor documentada¹⁰.

Pseudomonas aeruginosa

PA es uno de los MPP más virulentos, por varias razones:¹ forma biopelículas que impiden la acción de los antibióticos,² frecuentemente desarrolla resistencia a los antimicrobianos,³ persiste en la mucosa bronquial y⁴ normalmente se asocia con un peor pronóstico en otras enfermedades inflamatorias crónicas de las vías respiratorias como la FQ o las bronquiectasias, lo que explica que las guías nacionales e internacionales de ambas enfermedades aconsejen un tratamiento precoz y contundente incluso tras la primera aparición (primoinfección) de PA en las muestras respiratorias ya que, una vez se establece la IBC, este microorganismo rara vez se consigue erradicar por un periodo prolongado de tiempo³².

Sin embargo, la relación entre el aislamiento de PA y un impacto negativo en pacientes con EPOC permanece más discutida. Así, Rosell et al., tras agrupar los resultados de seis estudios en los que se obtuvieron muestras microbiológicas mediante cepillo protegido, observaron que PA se asociaba a un mayor número y gravedad de agudizaciones, independientemente de la carga bacteriana¹⁸.

Sin embargo, Murphy concluye, en un estudio prospectivo de 10 años, que solo la adquisición de una nueva cepa de PA (y no todos los cultivos positivos) se asociaba con una mayor incidencia de agudizaciones²⁵. Más recientemente, Eklöf et al. realizaron un estudio epidemiológico en 22.053 individuos con EPOC, de los cuales 4,2% presentaba al menos un cultivo positivo para PA y encontraron que esta circunstancia predecía de una forma contundente un mayor riesgo de hospitalización³³.

De la misma forma, con relación en la mortalidad no todos los estudios arrojan las mismas conclusiones. Jacobs et al. estudiaron prospectivamente a 181 personas con EPOC, 40% de las cuales presentaba aislamiento de PA. Tanto el primer aislamiento como los aislamientos múltiples de PA se relacionaron con una mayor mortalidad³⁴. Estos datos fueron similares a los encontrados por Eklöf et al., en el estudio anteriormente descrito³³. Por el contrario, Boutou et al. concluyeron que el aislamiento único de PA no está asociado con una mayor mortalidad en pacientes con EPOC³⁵. Finalmente, Martínez-García et al. observaron que un primer aislamiento de PA no se asociaba en pacientes con EPOC con un mayor riesgo ajustado de muerte tras 84 meses de seguimiento (HR 1,25, IC 95%: 0,79-1,97, p = 0,34), sin embargo este riesgo si fue significativo cuando la situación microbiológica era la de IBC (HR 3,06, IC 95%: 1,8-5,2, p = 0,001)²⁸, por lo que la recomendación de tratamiento precoz, tal y como el consenso español de IBC en EPOC establece, se veía reforzado⁶.

Recientemente, un metaanálisis sobre el impacto del aislamiento de PA en pacientes con EPOC fuera de un proceso de agudización realizado con los datos de ocho estudios en 23,228 individuos concluyó que el riesgo ajustado de muerte fue doble en el grupo con EPOC en los que se aisló PA (HR 1,95, IC 95%, 1,34-2,84), tres veces mayor de padecer un nuevo ingreso precoz (HR 3,60, IC 95%, 3,60-12,03), y más de dos veces de muerte u hospitalización a los dos años del aislamiento (HR 2,80, IC 95%, 2,20-3,56)³⁶. Ello ha hecho que la última actualización de la Guía GOLD (2023) ya incorpore que la IBC por PA se relaciona con una caída acelerada de la función pulmonar independientemente de la existencia de bronquiectasias³.

Uno de los debates más interesantes en este momento es si PA es un marcador de gravedad de la enfermedad o es causa de un mayor número o gravedad de agudizaciones, así como de un rápido deterioro en personas con EPOC. Aunque todavía no hay una respuesta clara a esta pregunta, Martínez-Solano et al. han proporcionado alguna evidencia que respalda la última hipótesis después de observar patrones de infección y desarrollo de PA en la EPOC que se asemejan a los encontrados en la FQ³⁷. Una vez más, sin embargo, la falta de acuerdo sobre este tema se ilustra en otro estudio, realizado por Rakhimova et al., que mostró que la PA que se encuentra en la EPOC tiene una renovación frecuente de diferentes clones distintos de los que se encuentran en la FQ (que generalmente son portadores crónicos de la misma PA), siendo la forma mucoide la más frecuente³⁸.

Una mejor comprensión de la influencia de la infección por PA en la morbilidad y mortalidad por EPOC en pacientes ambulatorios, y la experiencia adquirida en el tratamiento de las bronquiectasias y la FQ, ayudaría a implementar terapias específicas y nuevos procedimientos para la prevención, diagnóstico y tratamiento de la infección por PA en pacientes con EPOC.

Haemophilus influenzae (HI)

En términos de prevalencia, HI es probablemente el MPP más frecuente en el microbioma pulmonar de pacientes con EPOC y el más aislado en muestras respiratorias de pacientes con EPOC estable, si bien sus consecuencias clínicas han sido menos estudiadas³⁹. Se acepta que su aislamiento produce un efecto menos deletéreo que el de PA en individuos con EPOC, pero de igual forma, también

produce un exceso en la inflamación local y un deterioro de las defensas locales frente a algunos MPP⁴⁰, asociándose a una peor calidad de vida relacionada con la salud y una disminución de la función pulmonar^{41,42}. En cuanto a su relación con otros MPP se ha observado que las infecciones virales previas predisponen a la vía aérea a la sobreinfección por HI⁴³. Por otro lado, Jacobs et al. observaron que la infección por *Streptococcus pneumoniae* se asociaba a la infección por HI (OR 2,79; IC 95%: 2,03-3,73) pero dificultaba la infección por PA (OR, 0,15; IC 95%, 0,10-0,22)³⁴. Dada su gran frecuencia, el estudio del impacto clínico de la IBC por HI es de gran importancia en pacientes con EPOC

Otros microorganismos

Otros MPP cuyas consecuencias clínicas han sido menos estudiadas son: *Moraxella catarrhalis* (MC) que aunque se ha asociado también a una mayor inflamación local suele producir infecciones de corta duración por la rápida y eficaz acción del sistema inmune local¹⁹. Así, Jacobs et al. observaron una relación inversa entre la infección por MC y PA (OR, 0,51; IC 95%, 0,35-0,75)³⁴. Por el contrario, *Streptococcus pneumoniae* presenta una cápsula polisacárica que reduce la efectividad de las defensas locales produciendo una prolongada infección que se ha relacionado con un mayor número de agudizaciones y neumonías¹⁹. Su cápsula polisacárida reduce la efectividad de los mecanismos de defensa del huésped facilitando la persistencia y colonización de la vía aérea, lo que lleva a más agudizaciones y neumonías¹⁹. Finalmente, *Chlamydomphila pneumoniae* también se ha asociado (aunque existen controversias al respecto), a través de un incremento en la inflamación local, a una EPOC más grave, caída acelerada de la función pulmonar y mayor número de agudizaciones¹⁹.

¿Existe un fenotipo infeccioso de la EPOC?

Es conocido que algunos individuos presentan cierta predisposición genética para una mayor susceptibilidad a las infecciones, o que aquellos pacientes con EPOC e infección bronquial presentan un mayor grado de inflamación bronquial tanto neutrofílica como eosinofílica, y que esta situación se asocia a situaciones clínicas adversas¹⁰.

Si bien no existe una definición globalmente aceptada de «fenotipo clínico», en términos prácticos se podría adoptar la propuesta de Han et al. publicada hace algo más de una década como aquel grupo de pacientes con EPOC con características clínicas, pronósticas o de respuesta al tratamiento propias⁴⁴.

En este sentido, como ya ha sido comentado en el punto anterior, el aislamiento de algunos MPP en la mucosa bronquial de pacientes con EPOC aun fuera de un proceso de agudización, lleva consigo consecuencias clínicas (mayor gravedad clínica y número de agudizaciones), consecuencias pronósticas (mayor mortalidad) y un posible tratamiento específico (antiinflamatorio o antibiótico)¹⁰. Sin embargo, la evidencia científica para cada uno de estos tres puntos dista mucho de ser la adecuada, al menos en comparación con la existente en otras enfermedades inflamatorias crónicas de la vía aérea como las bronquiectasias o la FQ^{7,8}, en las que, por ejemplo, el fenotipo clínico generado por una IBC por PA está claramente establecido.

Sin embargo, esta falta (por ahora) de evidencia científica no es evidencia de la no existencia de este fenotipo, sino de una falta de estudios al respecto, en especial en el paciente con EPOC sin bronquiectasias. De los tres aspectos que se han establecido como definitorios de fenotipo, quizá el más estudiado haya sido el impacto clínico de la IBC en el paciente con EPOC estable, menos estudiado ha sido el impacto pronóstico, y apenas, como se verá en el próximo punto, la respuesta y las posibilidades terapéuticas.

Sin embargo, una pregunta aparece de forma repetida en aquellos clínicos que siguen a pacientes con EPOC: a pesar de una falta actual de evidencia (ni a favor ni en contra) ¿se debería tratar la presencia (sobre todo cuando es en forma de IBC) de MPP en un paciente con mala evolución al igual que se hace en un paciente con bronquiectasias?, ¿es lícito y lógico (mientras la evidencia científica llega) intentar la erradicación o disminución de la carga bacteriana en este paciente mediante un tratamiento antibiótico (preferente inhalado) o antiinflamatorio (macrólidos) prolongado?

Tratamientos actuales y futuros: Ventajas y desventajas

CSI

Los CSI son fármacos ampliamente utilizados en la EPOC. Diversos estudios demuestran que, combinados con broncodilatadores de acción prolongada, los CSI reducen la frecuencia de agudizaciones, mejoran la calidad de vida relacionada con la salud e incluso podrían reducir la mortalidad, especialmente en pacientes con agudizaciones de repetición e inflamación eosinofílica⁴⁵⁻⁴⁷. Por todo ello, las principales GPC recomiendan su uso en pacientes de alto riesgo con repetidas agudizaciones, especialmente con recuento elevado de eosinófilos en sangre periférica (≥ 300 eosinófilos/mL)^{48,49}. Este último biomarcador es relevante, ya que con recuentos bajos de eosinófilos (< 100 células/ μ L) el efecto de los CSI no existe o es bajo⁵⁰. Entre los 100-300 eosinófilos/ μ L, la respuesta clínica comienza a ser favorable, aunque en estos casos se recomienda balancear los beneficios frente a los potenciales riesgos. Este último aspecto no es menor, puesto que el uso de CSI se asocia a alteraciones de la respuesta inmunitaria e incremento del riesgo de infección, entre los que se incluye la neumonía^{51,52} o la tuberculosis^{53,54}, lo que plantea una cierta paradoja: los CSI reducen las agudizaciones de la EPOC (quizá por su potente efecto antiinflamatorio) y aumentan el riesgo de neumonía (quizá por su potente efecto inmunosupresor). Sin embargo, la agudización se considera actualmente un síndrome que incluye diferentes subtipos inflamatorios de agudización⁵⁵⁻⁵⁷, entre los que destaca un fenotipo eosinofílico, con mejor respuesta a los CSI, y otro fenotipo neutrofílico, donde el CSI podría incrementar el riesgo de infección, tanto aguda como crónica⁵⁸.

Contoli et al.⁵⁹, en un ensayo clínico donde se comparaban los efectos de la combinación salmeterol/ fluticasona (SFC) (50/500 μ g cada 12 horas) frente a salmeterol (50 μ g cada 12 horas) sobre la carga microbiana en pacientes con EPOC, observaron que el tratamiento durante un año de SFC a dosis altas modificó la composición microbiana del esputo y aumentó la carga bacteriana de MPP.

Por lo tanto, y dado ese conocido carácter inmunosupresor de los CSI que incrementa el riesgo de neumonía, ¿qué pautas se deberían establecer en aquellos pacientes con EPOC e IBC por MPP? Eklöf et al.⁶⁰, han evaluado recientemente el impacto de los CSI sobre el aislamiento de PA en 21.408 pacientes ambulatorios con EPOC. El uso de los CSI se asoció con un incremento del riesgo de aislamiento para PA en cultivos de vía aérea inferior, con un marcado efecto dosis-respuesta, a mayor dosis, mayor riesgo. Resultados similares han sido observados en otro estudio español realizado sobre pacientes graves⁶¹. De los 358 pacientes evaluados, 173 (48,3%) presentaron al menos un cultivo positivo para PA. En ellos la dosis de CSI fue significativamente superior y la evolución clínica peor, con mayor número de agudizaciones y mayor mortalidad⁶¹.

Algo parecido sucede con el aislamiento de HI en la EPOC estable. Recientemente Mohsin et al.⁶², han observado un incremento de 56% en el riesgo de aislamiento de HI en muestras respiratorias (HR: 1,56, IC 95%: 1,29-1,89) de pacientes tratados con CSI. El riesgo también fue dosis-dependiente, con un incremento de 90%

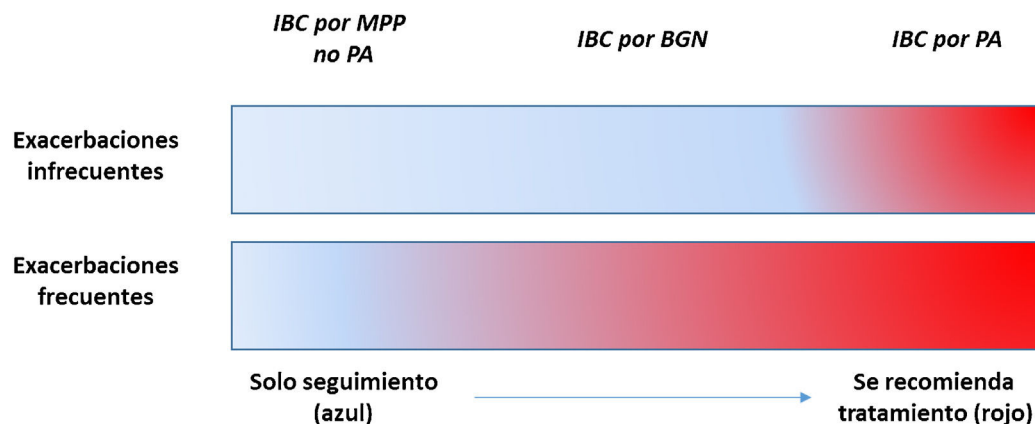


Figura 1. Aproximación al tratamiento de la IBC en pacientes con EPOC dependiendo del tipo de MPP y del número de agudizaciones
EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IBC: infección bronquial crónica; MPP: microorganismos potencialmente patógenos; BGN: bacilos gran negativos; PA: *Pseudomona aeruginosa*.

del riesgo para pacientes con dosis altas. El número de pacientes con uso de CSI para obtener una muestra positiva para HI fue de 60.

En líneas generales, estos resultados sugieren que el empleo de CSI no es inocuo y se debe tener precaución en su indicación, puesto que favorece la aparición tanto de infecciones agudas, como crónicas. Las guías recomiendan su uso en los agudizadores eosinofílicos o en aquellos casos con solapamiento entre asma y EPOC, siendo además aconsejable el empleo de dosis bajas. En el caso de agudizaciones repetidas con recuento de eosinófilos entre 100-300 células/ μ L se recomienda individualizar en función del riesgo⁴⁸.

Macrólidos

Los macrólidos (especialmente la azitromicina), administrados de forma prolongada y a dosis bajas han demostrado reducir de forma significativa el número de agudizaciones, en pacientes estables con EPOC y agudizaciones de repetición⁶³⁻⁶⁵. Un reciente metaanálisis señala que los macrólidos reducen 33% el riesgo de agudización comparado con placebo (HR: 0,67, IC 95%: 0,60-0,75)⁶⁶. Aunque reducen ligeramente la carga bacteriana^{64,67,68} y modifican el microbioma⁶⁹, probablemente su principal efecto es debido a que modulan la inflamación bronquial neutrofílica⁷⁰. Este aspecto se insinuó hace años al observar efectos beneficiosos en infecciones macrólido-resistentes, como la infección por PA y porque las dosis empleadas se encuentran por debajo del umbral antibacteriano⁷⁰. Las pautas utilizadas han sido: azitromicina (500 mg/día tres días por semana o 250 mg/día durante un año) o eritromicina (250 mg/12 horas durante un año). Sin embargo, la generalización de este tipo de tratamiento debe realizarse con cautela, especialmente por la aparición de resistencias a largo plazo (con especial mención a algunas micobacterias no tuberculosas) y un ligero aumento de problemas auditivos o prolongación del intervalo QTc en los pacientes tratados con azitromicina⁶⁵. Para la guía española de la EPOC (GesEPOC), los candidatos serían los pacientes de alto riesgo, con al menos tres agudizaciones en el año previo, a pesar de un tratamiento inhalado adecuado⁵.

Antibioterapia inhalada

Los antibióticos inhalados (AI) han sido utilizados con éxito desde hace años en el tratamiento de la IBC en pacientes con bronquiectasias y FQ^{71,72}. Su indicación más establecida es la de IBC por PA, dado que es el microorganismo que se ha mostrado más decisivo en ambas enfermedades, en relación con una mala evolución de la misma^{7,8,14}. Sin embargo, actualmente también se utilizan para el tratamiento con intención erradicadora de la

primoinfección por PA e incluso para el tratamiento de la IBC por otros MPP que provocan en el paciente un deterioro clínico evidente⁷. En la actualidad, el grado de evidencia científica sobre la efectividad de este tratamiento es mayor en FQ que en bronquiectasias⁸. En esta última enfermedad, los resultados en los ensayos clínicos realizados han resultado dispares si bien la experiencia clínica ha sido bastante uniforme hacia una efectividad manifiesta del mismo en las indicaciones establecidas por las diferentes guías nacionales e internacionales^{7,14}. En la actualidad existen cuatro formulaciones de AI en el mercado, todas ellas con capacidad antipseudomónica (colistimetato de sodio, tobramicina, aztreonam y levofloxacino), si bien se están desarrollando otros como ciprofloxacino, ceftazidima e incluso dirigidos además a grampositivos como *Staphylococcus aureus* metilicina-resistente (SAMR), como la vancomicina⁷³.

Ciertamente ante un paciente con EPOC e IBC por algún MPP, en especial PA, y que además presente bronquiectasias, la pauta a seguir (en lo que se refiere al tratamiento con AI) viene marcada claramente por las guías de bronquiectasias, que recomiendan el tratamiento de esta situación^{7,14}. Sin embargo, ¿qué ocurre con un paciente con EPOC, sin bronquiectasias, pero con IBC por MPP (en especial PA)?⁷⁴. Una reciente revisión sobre el tema muestra un gráfico de colores que, más allá de la evidencia científica existente, refuerza los aspectos lógicos de un posible tratamiento de estos pacientes basado en el tipo de MPP y el impacto del mismo (sobre todo incremento en el número de agudizaciones) que provoca en el paciente (fig. 1)⁷⁵.

Teniendo en cuenta que los macrólidos no tienen efecto sobre la infección por PA (microorganismo más virulento) aunque sí sobre la inflamación que la misma provoca (fundamentalmente de perfil neutrofílico), quizá el tipo de paciente potencialmente más susceptible de tratamiento con AI sería el de una EPOC con IBC por PA y consecuencias clínicas (en especial un incremento en el número o gravedad de las agudizaciones)^{6,75}. Si bien es cierto que la evidencia clínica es muy escasa, un estudio multicéntrico observacional del grupo español sobre 693 pacientes con EPOC que recibieron al menos una dosis de AI por cualquier indicación, concluyó que este tratamiento redujo en 33% el número de agudizaciones y en 26% el de hospitalizaciones tras un año de tratamiento (y se mantuvo durante los dos años de estudio). Un dato importante fue que la efectividad resultó ser similar en el subgrupo de pacientes sin bronquiectasias (29,3%). Finalmente, aunque el tratamiento con AI fue efectivo ante la presencia de una IBC por cualquier MPP, esta efectividad fue significativamente superior en el subgrupo de pacientes con IBC por PA (46,6%). El tratamiento resultó seguro ya que, si bien un cuarto de los pacientes presentó efectos adversos, la gran

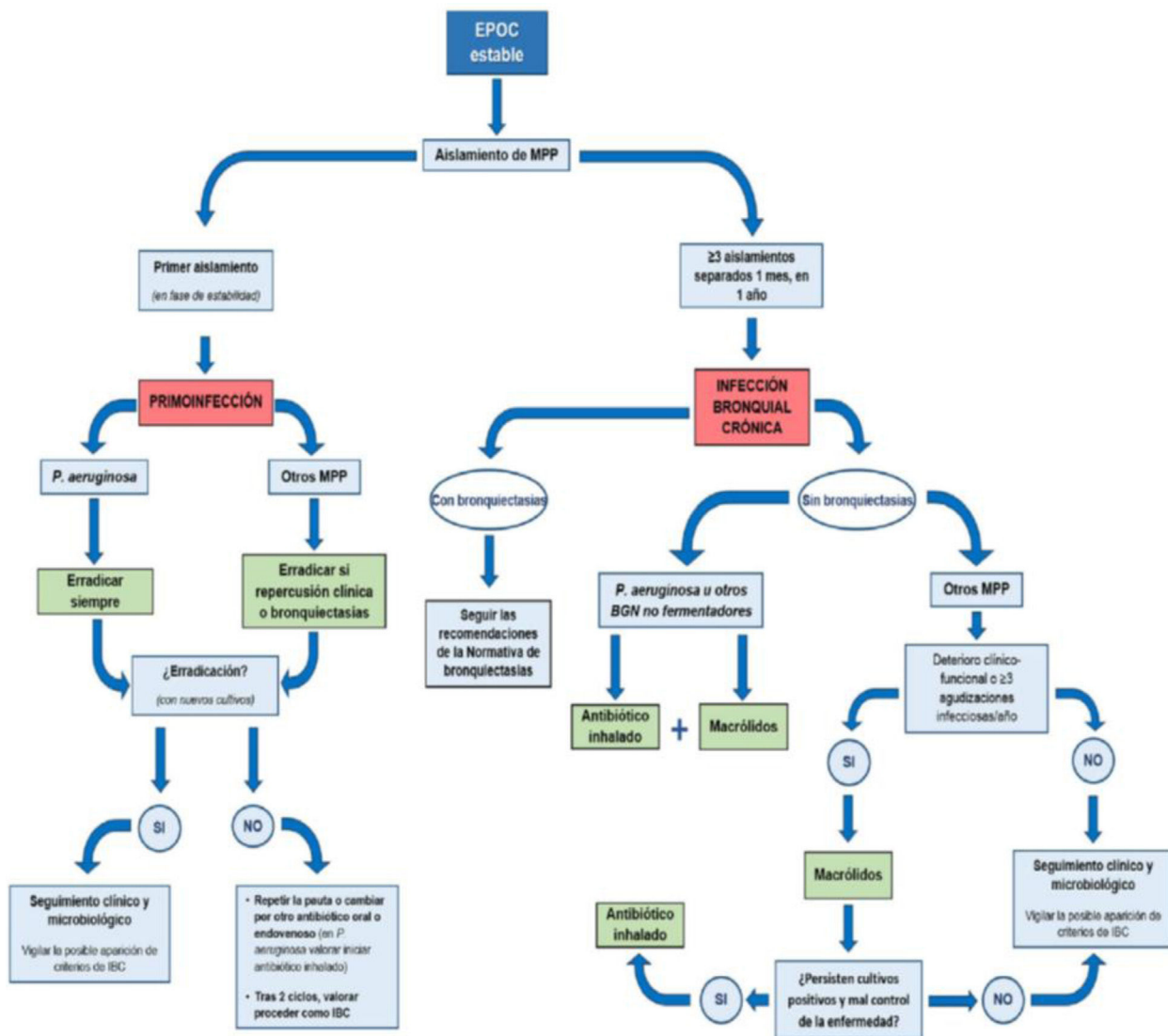


Figura 2. Manejo de los pacientes con EPOC en fase estable en los que se aisle algún MPP
 EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IBC: infección bronquial crónica; MPP: microorganismos potencialmente patógenos; BGN: bacilos gran negativos; PA: *Pseudomona aeruginosa*.

mayoría fueron transitorios y locales⁷⁶. Estos datos hicieron que un reciente consenso publicado por la SEPAR recomendara, habida cuenta de las consecuencias negativas del aislamiento y sobre todo de la IBC por PA y bacilos gramnegativos no fermentadores aun en ausencia de bronquiectasias en pacientes con EPOC, el tratamiento con AI incluso con intención erradicadora como muestra el siguiente gráfico, así como el de la IBC por MPP no PA si producen un deterioro en el paciente, utilizando una combinación paralela o secuencial de macrólidos y AI dependiendo de la respuesta terapéutica según muestra el siguiente esquema⁶ (fig. 2).

Otros tratamientos

La presencia de IBC en la EPOC se asocia a otros fenotipos o subgrupos de pacientes como aquellos agudizadores o con un exceso de producción de secreciones bronquiales. Por ello, algunos tratamientos farmacológicos como los inhibidores de la fosfodiesterasa 4, los mucolíticos o el suero salino hipertónico podrían tener cabida en el arsenal terapéutico de estos pacientes en situaciones seleccionadas.

El suero salino hipertónico ha demostrado ser efectivo y seguro en la reducción de exacerbaciones en pacientes con

bronquiectasias con o sin IBC⁷. De forma semejante, un reciente ensayo clínico concluyó que la inhalación de suero salino hipertónico es segura y superior a la de suero salino hipotónico produciendo una mayor mejoría sintomatológica, de la calidad de vida, y de la función pulmonar en pacientes con EPOC con bronquitis crónica con o sin bronquiectasias o IBC, en el subgrupo de pacientes con función mucociliar menos alterada. Aunque estos datos hacen sospechar que la efectividad será semejante en pacientes EPOC con IBC (habitualmente con un exceso de expectoración), son necesarios ensayos clínicos en este grupo especial de pacientes⁷⁷.

Conclusiones y retos futuros

Parece evidente que el aislamiento de MPP en la mucosa bronquial de pacientes con EPOC no es una situación banal, al menos en ciertas ocasiones, si bien tradicionalmente se le ha prestado muy poca atención. La evidencia científica que va acumulándose indica un efecto deletéreo de la IBC en pacientes con EPOC y de una posible implicación de las bacterias incluso en la patogénesis de la enfermedad.

Se podría decir que los retos futuros son todos, porque poco se sabe de forma concluyente sobre el tema, pero quizá algunos de ellos son especialmente importantes como:

1. La valoración del impacto de la presencia de IBC sobre el pronóstico vital
2. Estudios enfocados en los MPP más frecuentes, en especial HI y *Streptococcus pneumoniae*.
3. Ensayos clínicos sobre el efecto de los diferentes tratamientos (en especial macrólidos, AI o su combinación) sobre los desenlaces clínicos determinantes en pacientes con IBC y EPOC, como el número y gravedad de agudizaciones o la calidad de vida relacionada con la salud.
4. Desarrollo, incremento de la aplicabilidad clínica y accesibilidad de las nuevas formas de estudio del microbioma pulmonar y de su modificación (disbiosis) por los tratamientos como los CSI.

Financiación

PARI Pharma Iberia, S.L. no ha intervenido en ninguna de las fases de preparación, escritura, edición ni publicación del manuscrito.

Contribuciones de los autores

Diseño: MAMG y JJSC. Escritura del manuscrito: MAMG y JJSC. Todos los autores revisaron y aprobaron la versión final del manuscrito.

Conflictos de intereses

JJ Soler ha recibido becas y/o pagos por consultoría u otras actividades de Astra Zeneca, Bial, Boehringer, Chiesi y GlaxoSmithKline. Miguel Angel Martinez ha recibido becas y/o pagos por consultorías u otras actividades de Vitalaire, Zambon, TEVA, Astra Zeneca, PARI Pharma Iberia, Chiesi y Philips Healthcare. Miguel A Martínez-García forma parte del Comité Editorial de *Open Respiratory Archives* y declara que se ha mantenido al margen del proceso de evaluación y toma de decisiones con relación en este artículo.

Bibliografía

1. Adeloye D, Chua S, Lee C, Basquill C, Papan A, Theodoratou E, et al. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2015;5(2):020415.
2. Agustí A, Melen E, DeMeo DL, Breyer R, Faner M. Pathogenesis of COPD: understanding the contributions of gene-environment interactions across the lifespan. *Lancet Respir Med*. 2022;10:512-24.
3. Global initiative for chronic obstructive lung disease (2023 report). [consultado 12 Dic 2022]. Disponible en: www.goldcopd.org.
4. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005;60:925-31.
5. Miravittles M, Calle M, Molina J, Almagro P, Gómez T, Trigueros JA, et al. Actualización 2021 de la Guía Española de la EPOC (GesEPOC) Tratamiento farmacológico de la EPOC estable. *Arch Bronconeumol*. 2022;58:69-81.
6. De la Rosa Carrillo D, López-Campos JL, Alcázar Navarrete B, Calle Rubio M, Cantón Moreno R, García-ribero JL, et al. Consensus document on the diagnosis and treatment of chronic bronchial infection in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Bronconeumol*. 2020;56:651-64.
7. Martínez-García MA, Máz L, Oliveira C, Girón RM, de la Rosa D, Blanco M, et al. Spanish guidelines on treatment of bronchiectasis in adults. *Arch Bronconeumol*. 2018;54:88-98.
8. Canton R, Máz L, Escribano A, Oliveira C, Oliver A, Asensio O, et al. Spanish Consensus on the Prevention and Treatment of Pseudomonas aeruginosa Bronchial Infections in Cystic Fibrosis Patients. *Arch Bronconeumol*. 2015;51:140-50.
9. Russo C, Colaianni V, Ielo G, Valle MS, Spicuzza L, Malaguarnera L. Impact of lung microbiota on COPD. *Biomedicine*. 2022;10:1337.
10. Lopez-Campos JL, Miravittles M, de la Rosa Carrillo D, Cantón R, Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA. Current challenges in chronic bronchial infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Med*. 2020;9:1639.
11. Wilkinson TMA, Patel IS, Vilks M, Donaldson GC, Wedzicha JA. Airway bacterial load and FEV1 decline in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:1090-5.

12. Martínez-García MA, Faner R, Oscullo G, la Rosa-Carrillo D, Soler-Cataluña JJ, Ballester M, et al. Chronic bronchial infection is associated with more rapid lung decline in COPD. *Ann Am Thorac Soc*. 2022;19:1842-7.
13. Matkovic Z, Miravittles M. Chronic bronchial infection in COPD Is there an infective phenotype? *Respir Med*. 2013;107:10-22.
14. Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, Aliberti S, Marshall SE, Loeberinger MR, et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2017;50(3):1700629, <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00629-2017>.
15. Martínez-García MA, Máz L, Oliveira C, Girón RM, de la Rosa D, Blanco M, et al. Spanish guidelines on the evaluation and diagnosis of bronchiectasis in adults. *Arch Bronconeumol*. 2018;54:79-87.
16. Martínez-García MA, Faner R, Oscullo G, de la Rosa D, Soler-Cataluña JJ, Ballester M, et al. Inhaled steroids, circulating eosinophils, chronic airway infection and pneumonia risk in chronic obstructive pulmonary disease: a network analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201:1078-85.
17. Martínez-García MA, Faner R, Oscullo G, de la Rosa D, Soler-Cataluña JJ, Ballester M, et al. Chronic bronchial infection and incident cardiovascular events in chronic obstructive pulmonary disease patients: a long-term observational study. *Respirology*. 2021;26:776-85.
18. Rosell A, Monsó E, Soler N, Torres F, Angrill J, Riise G, et al. Microbiologic determinants of exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med*. 2005;165:891-7.
19. Leung JM, Tiew PY, MacAogain M, Budden KF, Yong VF, Thomas SS, et al. The role of acute and chronic respiratory colonization and infections in the pathogenesis of COPD. *Respirology*. 2017;22:634-50.
20. Miravittles M, Marin A, Monsó E, Vila S, de la Roza C, Hervas R, et al. Colour of sputum is a marker for bacterial colonisation in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res*. 2010;11:58.
21. Monso E, Rosell A, Bonet G, Manterola J, Cardona PJ, Ruiz J, et al. Risk factors for lower airway bacterial colonization in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 1999;13:343-8.
22. Zalacain R, Sobradillo V, Amilibia J, Barron J, Achotegui V, Pijoan JJ, et al. Predisposing factors to bacterial colonization in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 1999;13:343-8.
23. Patel IS, Seemungal TAR, Vilks M, Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Wedzicha JA. Relationship between bacterial colonization and the frequency, character, and severity of COPD exacerbations. *Thorax*. 2002;57:759-64.
24. Martínez-García MA, Soler-Cataluña JJ, Donat-Sanz Y, Catalán-Serra P, Agramunt-Lerma M, Ballestín-Vicente J, et al. Factors associated with bronchiectasis in chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*. 2011;140:1130-7.
25. Murphy TF. Pseudomonas aeruginosa in adults with chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med*. 2009;15:138-42.
26. Gallego M, Pomares X, Espasa M, Castaner E, Sole M, Suarez D, et al. Pseudomonas aeruginosa isolates in severe chronic obstructive pulmonary disease: Characterization and risk factors. *BMC Pulm Med*. 2014;14:103.
27. Drannik AG, Pouladi MA, Robbins CS, Goncharova SI, Kianpour SM, Stampfli MR. Impact of cigarette smoke on clearance and inflammation after pseudomonas aeruginosa infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:1164-71.
28. Martínez-García MA, Faner R, Oscullo G, de la Rosa-Carrillo D, Soler-Cataluña JJ, Ballester M, et al. Risk factors and relation with mortality of a new acquisition and persistence of Pseudomonas aeruginosa in COPD patients. *COPD*. 2021;18:333-40.
29. Sethi S, Maloney J, Grove L, Wrona C, Berenson CS. Airway inflammation and bronchial bacterial colonization in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:991-8.
30. Desai H, Eschberger K, Wrona C, Grove L, Agrawal A, Grant B, et al. Bacterial colonization increases daily symptoms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11:303-9.
31. Braeken DC, Houben-Wilke S, Smid DE, Rohde GG, Drijckoning JJ, Wouters EF, et al. Sputum microbiology predicts health status in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:2741-8.
32. García-Clemente M, de la Rosa D, Máz L, Giron R, Blanco M, Oliveira C, et al. Impact of Pseudomonas aeruginosa infection on patients with chronic inflammatory airway diseases. *J Clin Med*. 2020 Nov 24;9(12):3800.
33. Eklöf J, Sørensen R, Ingebrigtsen TS, Sivapalan P, Achir I, Boel JB, et al. Pseudomonas aeruginosa and risk of death and exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: an observational cohort study of 22 053 patients. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26:227-34.
34. Jacobs DM, Ochs-Balcom HM, Noyes K, Zhao J, Leung WY, Pu CY, et al. Impact of Pseudomonas aeruginosa Isolation on Mortality and Outcomes in an Outpatient Chronic Obstructive Pulmonary Disease Cohort. *Open Forum Infect Dis*. 2020 Jan 4;7(1):ofz546.
35. Boutou AK, Raste Y, Reid J, Alshfi K, Polkey MI, Hopkinson NS. Does a single Pseudomonas aeruginosa isolation predict COPD mortality? *Eur Respir J*. 2014 Sep;44(3):794-7.
36. Martínez-García MA, Rigau D, Barrecheguren M, García-Ortega A, Nuñez A, Oscullo G, et al. Long-Term Risk of Mortality Associated with Isolation of Pseudomonas aeruginosa in COPD: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2022 Feb 16;17:371-82.
37. Martínez-Solano L, Macía MD, Fajardo A, Oliver A, Martínez JL. Chronic Pseudomonas aeruginosa infection in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Infect Dis*. 2008 Dec 15;47(12):1526-33.
38. Rakhimova E, Wihlmann L, Brauer AL, Sethi S, Murphy TF, Tümmler B. Pseudomonas aeruginosa population biology in chronic obstructive pulmonary disease. *J Infect Dis*. 2009 Dec 15;200(12):1928-35.

39. Yagi K, Huffnagle GB, Lukacs NW, Asai N. The lung microbiome during health and disease. *Int J Mol Sci.* 2021;22:10872, <http://dx.doi.org/10.3390/ijms221910872>.
40. Atack JM, Srihanta YN, Fox KL, Jurcisek JA, Brockman KL, Clark TA, et al. A biphasic epigenetic switch controls immunoevasion, virulence and niche adaptation in non-typeable *Haemophilus influenzae*. *Nat Commun.* Jul 28 2015;6:7828.
41. Miravittles M, Espinosa C, Fernández-Laso E, Martos JA, Maldonado JA, Gallego M. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. *Chest.* 1999;116:40–6.
42. Tufvesson E, Bjermer L, Ekberg M. Patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronically colonized with *Haemophilus influenzae* during stable disease phase have increased airway inflammation. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015;10:881–9.
43. Finney LJ, Belchamber KBR, Fenwick PS, Kemp SV, Edwards MR, Mallia P, et al. Human Rhinovirus Impairs the Innate Immune Response to Bacteria in Alveolar Macrophages in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019 Jun 15;199(12):1496–507.
44. Han MK, Agusti A, Calverley PM, Celli B, Criner G, Curtis JL, et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes. The future of COPD. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182:598–604.
45. Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT, Barnes NC, Pavord ID. Blood eosinophils counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *Lancet Respir Med.* 2015;3:435–42.
46. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, Brooks J, Criner GJ, Day NC, et al. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *N Engl J Med.* 2018;378(18):1671–80.
47. Martínez FJ, Rabe KF, Ferguson G, Wedzicha JA, Singh D, Wang C, et al. Reduced all-cause mortality in the ETHOS trial of budesonide/glycopyrrolate/formoterol for chronic obstructive pulmonary disease. A randomized, double-blind, multicenter, parallel-group study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203:553–64.
48. Miravittles M, Calle M, Molina J, Almagro P, Gómez JT, Trigueros JA, et al. Spanish COPD guidelines (GesEPOC): Updated pharmacological treatment of stable COPD. *Arch Bronconeumol.* 2022;58:69–81.
49. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease 2023. [consultado 01 Dic 2022]. Disponible en: www.goldcopd.org.
50. Singh D, Agustí A, Martínez FJ, Papi A, Pavord ID, Wedzicha JA, et al. Blood eosinophils and chronic obstructive pulmonary disease: a global initiative for chronic obstructive lung disease committee 2022 Review. *Am J Respir Crit Care Med.* 2022;206:17–24.
51. Kew KM, Seniukovich A. Inhaled steroids and risk of pneumonia for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;CD010115.
52. Suissa S, Patenaude V, Lapi F, Ernst P. Inhaled corticosteroids in COPD and the risk of serious pneumonia. *Thorax.* 2013;68:1029–36.
53. Castellana G, Castellana M, Castellana C, Castellana G, Resta E, Carone M, et al. Inhaled Corticosteroids and Risk of Tuberculosis in Patients with Obstructive Lung Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis of Non-randomized Studies. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2019;14:2219–27.
54. Brode SK, Campitelli MA, Kwong JC, Lu H, Marchand-Austin A, Gershon AS, et al. The risk of mycobacterial infections associated with inhaled corticosteroid use. *Eur Respir J.* 2017;50:1700037.
55. Soler-Cataluña JJ, Piñera P, Trigueros JA, Calle M, Casanova C, Cosío B, et al. Spanish COPD guidelines (GesEPOC) 2021 Updated diagnosis and treatment of COPD exacerbation syndrome. *Arch Bronconeumol.* 2022;58:159–70.
56. Soler-Cataluña JJ, Miralles C. Exacerbation syndrome in COPD: A paradigm shift. *Arch Bronconeumol.* 2021;57:246–8.
57. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, Mistry V, Reid C, Haldar P, et al. Acute Exacerbations of COPD: Identification of Biological Clusters and Their Biomarkers. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184:662–71.
58. Wang Z, Bafadhel M, Haldar K, Spivak A, Mayhew D, Miller B, et al. Lung microbiome dynamics in COPD exacerbations. *Eur Respir J.* 2016;47:1082–92.
59. Contoli M, Pualetti A, Rossi MR, Spanevello A, Casarolari P, Casolari P, et al. Long-term effects of inhaled corticosteroids on sputum bacterial and viral loads in COPD. *Eur Respir J.* 2017;50:1700451.
60. Eklöf J, Ingebrigtsen S, Sorensen R, Saeed MI, Alispahic IA, Sivapalan P, et al. Use of inhaled corticosteroids and risk of acquiring *Pseudomonas aeruginosa* in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2022;77:573–80.
61. Shafiek H, Verdú J, Iglesias A, Ramon-Clar L, Toledo-Pons N, López-Causape C, et al. Inhaled corticosteroid dose is associated with *Pseudomonas aeruginosa* infection in severe COPD. *BMJ Open Respir Res.* 2021;8:e001067, <http://dx.doi.org/10.1136/bmjresp-2021-001067>.
62. Mohsin RU, Heerfordt CK, Eklöf J, Sivapalan P, Saeed MI, Ingebrigtsen TS, et al. Use of inhaled corticosteroids and risk of acquiring *Haemophilus influenzae* in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Med.* 2022;11:3539, <http://dx.doi.org/10.3390/jcm11123539>.
63. Seemungal TA, Wilkinson TM, Hurst JR, Perera WR, Sapsford RJ, Wedzicha JA. Long-term erythromycin therapy is associated with decreased chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178(11):1139–47.
64. Uzun S, Djamin RS, Kluytmans JAJW, Mulder PGH, van't Veer NE, Ermens AAM, et al. Azitromycin maintenance treatment in patients with frequent exacerbations chronic obstructive pulmonary disease (COLUMBUS): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2014;2(5):361–8.
65. Albert RK, Connett J, Bailey WC, Casaburi R, Cooper JAD, Criner GJ, et al. Azithromycin for prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med.* 2011;365(8):639–98.
66. Janjua S, Mathioudakis AG, Fortescue R, Walker RA, Sharif S, Threadpleton CJ, et al. Prophylactic antibiotics for adults with chronic obstructive pulmonary disease: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 15;1(1):CD013198, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD013198.pub2>.
67. Segal LN, Clemente JC, Wu BG, Wikoff WR, Gao Z, Li Y, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial with azithromycin selects for anti-inflammatory microbial metabolites in the emphysematous lung. *Thorax.* 2017;72:13–22.
68. Simpson JL, Powell H, Baines KJ, Milne D, Coxson HO, Hansbro PM, et al. The effect of azithromycin in adults with stable neutrophilic COPD: A double blind randomised, placebo controlled trial. *PLoS One.* 2014;9:e105609.
69. Naderi N, Assayag D, Mostafavi-Pour-Manshadi SMY, Kaddaha Z, Joubert A, Ouellet I, et al. Long-term azithromycin therapy to reduce acute exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med.* 2018;138:129–36.
70. Pollock J, Chalmers JD. The immunomodulatory effects of macrolide antibiotics in respiratory disease. *Pulm Pharm Ther.* 2021;71:102095.
71. Máiz Carro L, Blanco-Aparicio M. Nuevos antibióticos inhalados y formas de administración. *OPRESP.* 2020;2(3):251–64.
72. Girón RM, Martínez-Vergara A, Oscullo Yépez G, Martínez-García MA. Las bronquiectasias como enfermedad compleja. *OPRESP.* 2020;2(3):226–34.
73. Laska IF, Crichton ML, Shoemark A, Chalmers JD. The efficacy and safety of inhaled antibiotics for the treatment of bronchiectasis in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med.* 2019;7:855–69.
74. García Castillo E, Vargas G, García Guerra JA, López-Giraldo A, Alonso Pérez T. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *OPRESP.* 2022;4:100171.
75. Martínez-García MA, Miravittles M. The Impact of Chronic Bronchial Infection in COPD: A Proposal for Management. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* Mar 23 2022;17:621–30.
76. De la Rosa Carrillo D, Martínez-García MÁ, Barreiro E, Taberner Huguet E, Costa Sola R, García-Clemente MM, et al. Effectiveness and Safety of Inhaled Antibiotics in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Multicentre Observational Study. *Arch Bronconeumol.* 2022 Jan;58(1):11–21.
77. Bennett WD, Henderson AG, Ceppe A, Zeman KL, Wu KL, Wu J, et al. Effect of hypertonic saline on mucociliary clearance and clinical outcomes in chronic bronchitis. *ERJ Open Res.* 2020;6:00269–2020.