

## Importancia de las agudizaciones en la EPOC. Repercusión económica

R. Zalacain Jorge e I. Bárcena Susaeta

Servicio de Neumología. Unidad de «Hospital de Día». Hospital de Cruces. Vizcaya.

### AGUDIZACIONES DE LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

Es bien conocido que uno de los objetivos fundamentales a la hora de valorar y controlar a un paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es el manejo de sus agudizaciones o exacerbaciones. Estos cuadros son una característica común en la evolución de estos pacientes, y se caracterizan por producir una modificación de los síntomas de base, con un aumento de la disnea como síntoma principal<sup>1,2</sup>.

Las agudizaciones afectan al 80% de los pacientes con EPOC y constituyen un problema de gran trascendencia económica y social. Estos procesos suelen ser atendidos preferentemente en las consultas de Atención Primaria o de neumología, pero alrededor del 7% al 9% de las agudizaciones requieren ingreso hospitalario, teniendo una mortalidad estos pacientes ingresados del 10% a 15%<sup>3</sup>.

Las exacerbaciones suelen producir entre 1 y 4 episodios por año, aunque la incidencia es variable<sup>4</sup>. El mayor número de casos ocurre durante el invierno<sup>5</sup>, donde pueden originar hasta el 10%-15% de las consultas de Atención Primaria, así como el 40% de las consultas ambulatorias de neumología<sup>6</sup>.

Parece que los pacientes con mayor alteración funcional presentan mayor número de estos episodios. Así, en un estudio con 1001 pacientes con EPOC controlados por médicos de Atención Primaria en nuestro país, se observó que las agudizaciones eran más frecuentes en los pacientes que presentaban mayor grado de obstrucción bronquial, mayor edad o hipersecreción mucosa crónica<sup>7</sup>. En otro estudio, también realizado en nuestro país, con 441 pacientes con EPOC se vio que los pacientes tuvieron en un año una media de 1,8 agudizaciones, y que estos cuadros fueron más frecuentes en los pacientes que tenían un mayor gra-

do de obstrucción, mayor número de enfermedades concomitantes y peor puntuación en las pruebas de calidad de vida<sup>8</sup>.

Un problema importante a la hora de controlar a un paciente con EPOC es que no hay unos parámetros que nos indiquen que determinados sujetos van a tener más agudizaciones que otros. Parece que los que tienen mayor alteración funcional van a tener más episodios, pero en estudios en que se ha seguido durante años a pacientes con el mismo grado de deterioro funcional, la incidencia fue muy desigual sin encontrarse claramente datos clínicos, que pudieran orientar cuáles serían los sujetos con mayor número de estos cuadros<sup>9</sup>. Parece existir algún tipo de predisposición por parte de algunos pacientes con EPOC, que tal vez podría ser la hipersecreción mucosa, que quizá lo haga más susceptible a tener estos procesos<sup>10</sup>.

### DEFINICIÓN DE AGUDIZACIÓN

Aunque este cuadro es muy común, no existe una definición reconocida y universalmente aceptada. La definición más aceptada es la que incluye los siguientes datos clínicos: "aumento de disnea, del volumen de esputo y de la purulencia de este esputo"<sup>11</sup>. Estos tres factores indicarían que un paciente con EPOC tiene una agudización. Pero esta definición se refiere fundamentalmente a cuando existe una causa infecciosa, algo que ocurre en aproximadamente la mitad de los casos, y además hay que tener en cuenta que en una exacerbación puede haber una gran variedad de datos clínicos, y la producción de esputo y la purulencia son sólo parte de este cuadro. Recientemente se ha propuesto una definición de consenso, que describe este cuadro como "un empeoramiento mantenido del paciente respecto a su situación basal, más allá de la variabilidad diaria, de comienzo agudo y que requiere un cambio de la medicación habitual"<sup>12</sup>.

### CAUSAS DE AGUDIZACIÓN

Pese a la creencia generalizada de que la gran mayoría de las agudizaciones son de causa infecciosa, esto no es realmente así, ya que sólo el 50% de las mismas son debidas a infecciones, habiendo otra serie de causas que son descritas en la tabla 1, con importancia creciente para las de-

Correspondencia:  
Dr. R. Zalacain.  
Servicio de Neumología.  
Hospital de Cruces.  
48903 Cruces-Baracaldo. Vizcaya.  
Correo electrónico: rzalacai@separ.es

Recibido el 12-12-2001; aceptado para su publicación el 24-06-2002.

**Tabla 1. Causas de agudización**

Infección traqueobronquial
Bacteriana
Vírica
Contaminación ambiental
Neumonía
Fallo cardíaco derecho y/o izquierdo o arritmias
Embolismo pulmonar
Neumotórax
Drogas (hipnóticos, sedantes)
Alteraciones nutricionales

bidas a problemas ambientales (inhalación de sustancias contaminantes, variación climática, etc.)<sup>13</sup>. Además, en muchos casos es posible que estén implicados varios factores, aunque para nuestra desgracia en un gran número de casos el factor causante es desconocido.

Por tanto, se debe tener muy presente a la hora de valorar una agudización que no siempre es por una causa infecciosa y que por ello no hay que emplear antibióticos en todos los casos, como se ha visto en algunos estudios realizados en nuestro país sobre el tratamiento de las agudizaciones por médicos de Atención Primaria<sup>4,5,14,15</sup>, en que los antibióticos se han empleado entre el 85% y 99% de los casos, con unas cifras parecidas a las de los broncodilatadores, que evidentemente deberían ser los fármacos de primera elección. Con todo, estos datos de empleo masivo de antibióticos en Atención Primaria contrastan con el excelente conocimiento de la infección bacteriana en la EPOC y de su tratamiento, tal como se evidencia en un estudio realizado recientemente en nuestro país, en el que se efectúa una encuesta sobre distintos aspectos de la EPOC a 1852 médicos de Atención Primaria<sup>16</sup>.

El gran problema es que no hay tampoco una definición clara de agudización infecciosa, aunque la más aceptada es la antes comentada<sup>11</sup>, que se refiere a un aumento de la disnea junto con un aumento del volumen de esputo y un aumento de la purulencia de dicho esputo. Pero ésta es una definición basada en términos clínicos y puede no haber una correlación clínico-bacteriológica, aunque sí parece que la purulencia del esputo o el cambio en el color de la expectoración nos puede orientar con una relativa fiabilidad a que el paciente tiene una reagudización infecciosa<sup>17</sup>.

Dentro de las causas de etiología infecciosa, casi la tercera parte son producidas por virus, los cuales luego pueden favorecer una sobreinfección bacteriana. Dentro de las bacterias, el agente etiológico más común es *Haemophilus influenzae*, seguido por *Streptococcus pneumoniae* y *Moraxella catarrhalis*. Los microorganismos más agresivos como *Pseudomonas aeruginosa* y otros bacilos gramnegativos son muy poco frecuentes en los pacientes tratados de forma ambulatoria, detectándose preferentemente en los pacientes con EPOC grave, con importante obstrucción bronquial (volumen espiratorio forzado en el primer segundo < 50%), así como en los pacientes multiingresados, o en los que presentan un importante número de agudizaciones al año tratadas con antibióticos (4 o más cuadros/año)<sup>3,18</sup>.

## MANEJO DE LAS AGUDIZACIONES

Las agudizaciones en función de su gravedad se dividen en 3 grupos, tal como se refleja en la tabla 2, pero hay que tener en cuenta que esta clasificación está condicionada por la situación basal del paciente<sup>12</sup>.

Más del 90% de estos cuadros son tratados ambulatoriamente y es importante detectar los casos que van a requerir ingreso hospitalario, cuyas indicaciones se muestran en la tabla 3.

En estos cuadros hay que tomar unas medidas terapéuticas que estarían fundamentalmente dirigidas a revertir la broncoconstricción, a fin de mejorar el aporte de oxígeno a todo el organismo y conseguir con ello disminuir la disnea, que es lo que suele ser el síntoma principal y el que más agobia al paciente<sup>1,2</sup>.

En el caso de las agudizaciones tratadas ambulatoriamente, habrá que instaurar un tratamiento broncodilatador por vía inhalatoria de acción rápida (bromuro de ipratropio o un agonista beta<sub>2</sub> de acción corta) si no lo tenía, y si lo estaba tomando habrá que aumentar esta medicación, e incluso en algunos casos habría que añadir corticoides sistémicos. Estas últimas sustancias producen una mejoría a corto-medio plazo en la obstrucción, y además originan un descenso en las necesidades de hospitalización. En el caso de que se requiera ingreso hospitalario, habría que utilizar un tratamiento broncodilatador intenso, junto con corticoides sistémicos, así como oxigenoterapia y otras medidas generales e incluso soporte ventilatorio<sup>1,2</sup>.

Capítulo aparte sería el tema del empleo de antibióticos. En este tema ha habido y sigue habiendo una gran controversia, ya que es difícil identificar a las agudizaciones cuya causa sea una infección. Se han publicado diferentes

**Tabla 2. Clasificación de las agudizaciones en función de su gravedad**

Grado de severidad	Utilización cuidados de salud
Leve	El paciente incrementa su medicación, sin requerir asistencia médica adicional
Moderada	El paciente requiere asistencia médica, incrementando su medicación
Severa	El paciente tiene un importante deterioro, que requiere hospitalización

**Tabla 3. Criterios de ingreso en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica**

Respuesta inadecuada al tratamiento ambulatorio
Disnea de reposo (en pacientes con menos disnea)
Taquipnea (> 25 respiraciones por minuto)
Síntomas prolongados antes de la visita a urgencias
Fiebre (> 38,5°)
Alteraciones mentales
Taquiarritmia aguda
Hipercapnia progresiva o de inicio
Cor pulmonale agudo con edemas periféricos y empeoramiento de la capacidad de ejercicio que no responde al tratamiento ambulatorio
Procedimientos diagnósticos o terapéuticos que requieren analgésicos o sedantes que puedan agravar la función pulmonar

estudios en la literatura comparando antibióticos frente a placebo en agudizaciones tratadas ambulatoriamente con resultados contradictorios, aunque sí que parece que son superiores al placebo (más tasa de curaciones y menos recaídas en el primer mes) cuando se dan los tres criterios antes comentados (aumento de la disnea, aumento del volumen de esputo y aumento de la purulencia), pero cuando se dan sólo uno o dos de estos criterios las cosas no están tan claras<sup>11</sup>.

Se ha publicado también un metaanálisis<sup>19</sup> sobre el empleo de antibióticos en agudizaciones de EPOC, en que se han incluido 1.101 pacientes, que pertenecían a 9 estudios con las siguientes características: eran ensayos aleatorios; en un grupo se usaron antibióticos y en otro placebo; todos los pacientes tuvieron una agudización. En este metaanálisis se halló un pequeño beneficio en los pacientes tratados con antibióticos, por lo que este análisis indica que existe una pequeña, pero estadísticamente significativa, mejoría debido a los antibióticos. Esta mejoría puede ser clínicamente significativa, en especial en pacientes con enfermedad grave. Por todo ello se concluye que los pacientes hospitalizados podrían beneficiarse más que los ambulatorios, quizá porque estaban más enfermos al comienzo del tratamiento.

Aunque la indicación del empleo de antibióticos sigue siendo un tema bastante controvertido, habría que emplear estas sustancias cuando se dan las condiciones reflejadas en la tabla 4<sup>2,20</sup>. Habría que administrar un antibiótico cuando concurren los tres criterios clásicos (aumento de disnea, del volumen de esputo y de la purulencia del mismo), y cuando se dan uno o dos criterios habría que individualizar, pero se aconseja administrarlos cuando se presenta además una de estas condiciones: volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) < 50% (EPOC grave); pacientes con más de 4 agudizaciones/año; edad mayor de 65-70 años; presencia de enfermedades acompañantes (diabetes mellitus, cirrosis hepática, insuficiencia renal crónica o cardiopatía); presencia de fiebre.

El empleo de los diferentes antibióticos vendría condicionado por los microorganismos a cubrir y por las resistencias que presentan dichos patógenos en nuestro medio. Los microorganismos a cubrir serían fundamentalmente *H. influenzae*, *S. pneumoniae* y *M. catarrhalis*. En los pacientes con EPOC grave también puede haber algunas en-

terobacterias, y especialmente en los que han presentado 4 o más agudizaciones en el último año, que han sido tratados en varias ocasiones con antibióticos o que han requerido varios ingresos hospitalarios previos, hay que cubrir también a *P. aeruginosa*.

En la tabla 5 se muestran los diferentes antibióticos así como sus dosis aconsejadas para tratar las agudizaciones de forma ambulatoria. Las opciones terapéuticas serían: la asociación amoxicilina-ácido clavulánico; cefalosporinas orales, de las cuales sólo sería recomendable la cefuroxima; nuevas quinolonas, moxifloxacino y levofloxacino; nuevos macrólidos, azitromicina y claritromicina. La duración del tratamiento sería de 7 a 10 días, aunque hay algunas sustancias como moxifloxacino, que con pautas de 5 días de duración se han conseguido resultados similares a los obtenidos con pautas de 10 días con otras sustancias; la azitromicina puede utilizarse en regímenes de 3 a 5 días de tratamiento.

## EVOLUCIÓN DE LAS AGUDIZACIONES

La mayoría de las agudizaciones se resuelven espontáneamente o con pequeñas modificaciones de la medicación habitual, originando una escasa morbilidad. Se cree que hasta el 50% de estos cuadros no son vistos por los médicos<sup>12</sup>. Por otro lado, hay un porcentaje de casos, que pese al tratamiento puesto por el médico ambulatoriamente, tienen que volver de nuevo en el plazo de 1 mes, que es el tiempo para considerar una buena o mala evolución. Finalmente hay un grupo que estaría alrededor del 7%-9%, que requieren ingreso hospitalario, en que evidentemente la morbilidad es mucho mayor, teniendo estos pacientes una mortalidad del 10% a 15%, pudiendo llegar al 25%-30% en los pacientes que ingresan en la unidad de cuidados intensivos<sup>13</sup>.

Es muy importante, por tanto, a la hora de valorar a un paciente con EPOC que presenta una agudización ver qué datos clínicos previos y actuales nos pueden orientar hacia una mala evolución.

Con respecto a los pacientes que acuden por persistencia o empeoramiento de los síntomas, las cifras estarían en torno al 15%-20%. Así, en un estudio sobre 471 casos se observó que los pacientes que acudían de nuevo eran fundamentalmente los que habían tenido cuatro o más agudi-

**Tabla 4. Indicaciones tratamiento antibiotico en agudizaciones de enfermedad pulmonar obstructiva crónica**

Cuando se dan estos 3 criterios clínicos
Aumento de disnea
Aumento del volumen de esputo
Aumento purulencia esputo
Con uno o dos criterios, habría que individualizar, pero se aconsejaría darlos cuando además se da una de las siguientes condiciones
FEV <sub>1</sub> < 50%
Más de 4 agudizaciones/año
Edad mayor de 65-70 años
Enfermedades acompañantes (diabetes mellitus, cirrosis hepática, insuficiencia renal crónica, cardiopatía)
Presencia de fiebre

**Tabla 5. Antibióticos en reagudizaciones EPOC tratadas ambulatoriamente (Dosis y número de días)**

Antibiótico	Dosis
Amoxicilina-Clavulánico	875-125 mg/8 h. ó 1000-125 mg/8 h. (7-10 días)
Cefuroxima-axetilo	500 mg/12 h. (7-10 días)
Claritromicina	250 mg/12 h. ó 500 mg/12 h. (7-10 días)
Azitromicina	500 mg/día (3 días)
Levofloxacino	500 mg/día (7-10 días)
Moxifloxacino	400 mg/día (5-7 días)
Ciprofloxacino*	500 mg/12 h. ó 750 mg/12 h. (7-10 días)

\* En sospecha de *P. aeruginosa*.

zaciones en el último año, así como los que tenían alguna enfermedad cardiológica acompañante<sup>21</sup>. En otro estudio sobre 232 agudizaciones, los que acudían de nuevo eran fundamentalmente los que tenían una obstrucción muy severa ( $FEV_1 < 35\%$ ), así como los que usaban oxígeno domiciliario y los que tomaban corticoides sistémicos de forma continuada<sup>22</sup>. Por último, en una revisión realizada recientemente sobre 10 estudios de reagudizaciones de EPOC en que se han valorado los criterios de mala evolución, se puede concluir que van a evolucionar peor los que tienen mayor obstrucción bronquial (menor  $FEV_1$ ) antes de la agudización, los que necesitan mayor tratamiento broncodilatador y especialmente corticoides durante la exacerbación, y los que han tenido más recaídas previas<sup>23</sup>.

Estos mismos datos serían los asociados con una mayor mortalidad, aunque aquí sería fundamental la valoración de la gravedad basal de la enfermedad pulmonar y la hipoxemia, pero sobre todo la hipercapnia. La hipercapnia durante la agudización es el principal factor pronóstico de mortalidad durante la fase aguda, cuando el paciente está hospitalizado, así como en los 6 meses inmediatos al ingreso hospitalario<sup>23,24</sup>.

## REPERCUSIÓN ECONÓMICA DE LAS AGUDIZACIONES

Es difícil hacer una valoración económica del coste que suponen las agudizaciones de la EPOC para un país. Si nos centramos en España, donde la EPOC afecta al 9% de la población entre 40 y 70 años y los pacientes suelen tener entre 1 y 4 agudizaciones, con todo lo que conlleva de gastos de medicación, hospitalización cuando sea necesario, días de baja laboral, vemos que el coste económico sería elevadísimo<sup>25</sup>.

Es evidente que uno de los factores que más incrementa el gasto es la hospitalización de los pacientes (el coste es de 10 a 15 veces más elevado si se ingresa que si se trata ambulatoriamente)<sup>26</sup>. Por todo ello hay que ser muy preciso en identificar a los pacientes que realmente deberían ingresar y también identificar a los pacientes que puedan tener una mala evolución para instaurar las medidas oportunas. Asimismo, habría que potenciar las medidas alternativas a la hospitalización convencional como el Hospital de Día, donde el paciente podría estar las primeras horas y después pasar a hospitalización domiciliaria, donde el control clínico y la administración de la medicación sería muy similar al de la planta de hospitalización convencional, pero el confort para el paciente es mayor, así como se disminuye el riesgo de sobreinfecciones, y por supuesto el coste económico es menor<sup>27</sup>.

Sobre el coste exacto es difícil hablar de cifras, pero parece que el montante económico que supone la EPOC en nuestro país, en función de la prevalencia de la enfermedad antes comentada y de los parámetros a valorar que se exponen en la tabla 6 podría ascender a 225 mil millones de pesetas/año<sup>28</sup>. Con respecto al coste de una agudización es muy diferente si es tratada ambulatoriamente o si ingresa. Así en un estudio en que se siguió durante un año

a 189 pacientes con EPOC en una consulta ambulatoria se vio que en el caso en que el paciente no ingresaba el coste sería de unas 66.000 pesetas, considerando un tratamiento y seguimiento habitual (primera visita y revisión, incluidas exploraciones y tratamiento médico). Si el paciente tiene que ser hospitalizado durante un periodo de 7 días el coste ascendería a 400.000 pesetas (sin incluir en este precio la posibilidad de tener que precisar ingreso en cuidados intensivos, ni la incapacidad laboral)<sup>29</sup>.

En otro estudio también realizado en nuestro país sobre 2.354 pacientes con EPOC y agudizaciones el coste de la agudización tratada ambulatoriamente, con buena evolución fue de 32.500 pesetas, y las que presentaron mala evolución fue de 52.000 pesetas, siendo este importante incremento fundamentalmente debido al coste generado por la pequeña proporción de los pacientes que requirieron ingreso hospitalario el 3,6%<sup>30</sup>. A partir de todos estos datos vemos que es importantísimo el disminuir la tasa de fracasos (más visitas, más pruebas diagnósticas, cambios de tratamiento) e ingresos hospitalarios. Una reducción del 50% en la tasa de fracasos supondría una reducción del 66% en los costes totales de la agudización<sup>31</sup>.

## RELEVANCIA DE ALARGAR EL PERIODO ENTRE AGUDIZACIONES

La influencia de las agudizaciones en el deterioro funcional de la EPOC ha sido y sigue siendo un tema controvertido; sin embargo, evidencias recientes han demostrado que aquellos pacientes fumadores, que tienen más agudizaciones, presentan una caída acelerada del  $FEV_1$ , de manera que cada episodio de agudización representa un exceso de 7ml en su caída de  $FEV_1$ <sup>32</sup>. Además es evidente que estos cuadros originan una mayor obstrucción bronquial, lo que se acompaña de deterioro clínico y todo esto comporta morbimortalidad<sup>33</sup>. También se ha demostrado que la presencia de agudizaciones influye claramente en la calidad de vida de estos sujetos, siendo mucho peor en los que presentan mayor número de estos procesos<sup>34</sup>.

Es por tanto importante el prevenir en lo posible la aparición de estas agudizaciones. Dentro de las medidas profilácticas clásicas tendríamos la vacuna antigripal, que se debería administrar anualmente y que consigue disminuir la morbilidad y mortalidad durante las epidemias de gripe. Asimismo, es aconsejable que los pacientes con EPOC

**Tabla 6. Coste económico de EPOC; parámetros a valorar<sup>28</sup>**

Nº visitas médicas (Atención Primaria, especializada, debido a su EPOC)
Nº exacerbaciones
Nº ingresos y días de hospitalización
Medicación usada por el paciente
Oxigenoterapia
Exploraciones complementarias (espirometrías, gasometrías, ECG, radiografías, análisis de laboratorio, etc.)
Nº días absentismo laboral
Nº fallecimientos causados por la EPOC (para calcular los años perdidos por esta enfermedad)

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ECG: electrocardiograma.

reciban la vacuna antineumocócica, no para prevenir agudizaciones, sino para prevenir la neumonía neumocócica, que se ha visto que es la causa más frecuente de neumonía comunitaria en estos sujetos<sup>35</sup>.

Pero aparte de estas medidas clásicas, últimamente se está dando mucha importancia a diferentes medicaciones que empleadas bien durante las agudizaciones (así parece que las quinolonas pueden aumentar el periodo entre agudizaciones en relación con otros antibióticos como los macrólidos) o de forma continuada (como la N-acetilcisteína o los corticoides inhalados, aunque con estas últimas sustancias su efecto es más dudoso) consiguen que disminuya el número de agudizaciones, aumentando por tanto el periodo de latencia entre estos procesos y consiguiendo que el paciente tenga una mejor calidad de vida.

Es evidente que este parámetro de remisión entre exacerbaciones es difícil de poderlo atribuir a las diferentes medicaciones. Estos estudios deberían incluir un elevado número de pacientes y además deberían incorporar análisis de calidad de vida para poder precisar claramente el periodo libre de síntomas.

En el momento de las agudizaciones se han hecho estudios con diferentes antibióticos y así se ha visto que con las quinolonas, al conseguir una mayor erradicación bacteriana, se conseguía un mayor número de días libres de síntomas, aunque sin ser las diferencias significativas, que con macrólidos y cefalosporinas<sup>26</sup>.

Asimismo se ha observado que con algunas sustancias que se administran de forma continuada en los pacientes con EPOC, como son los antioxidantes, se podía reducir la frecuencia de las exacerbaciones. También se ha visto en algún estudio aislado, con los corticoides inhalados, aunque esto es mucho más cuestionable<sup>1</sup>.

Es por ello que en el empleo de las diferentes medicaciones en la EPOC, y especialmente en los nuevos broncodilatadores se busquen dentro de los parámetros a valorar (mejora de la disnea, de la obstrucción bronquial, de la calidad de vida, de la tolerancia al ejercicio), el efecto de la sustancia sobre la frecuencia de las agudizaciones.

Dentro de la nueva medicación broncodilatadora hay excelentes perspectivas con un nuevo anticolinérgico, el tiotropio, que a diferencia de su predecesor, el ipratropio, se administra una única vez al día, con lo que sin duda mejorará el cumplimiento y adherencia al tratamiento de muchos de los pacientes<sup>36</sup>. Esta única dosis de tiotropio se ha mostrado más efectiva que las cuatro dosis que había que emplear del otro anticolinérgico, siendo similares ambas pautas en cuanto a perfil de seguridad<sup>37</sup>. Asimismo, en diferentes estudios se ha visto que mejora la disnea, la obstrucción bronquial y la calidad de vida, por lo que se va a confirmar como fármaco de primera de elección el tratamiento de mantenimiento de los pacientes con EPOC<sup>38,39</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PMA, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1256-76.

2. Barberá JA, Peces-Barba G, Agustí AGN, Izquierdo JL, Monsó E, Montemayor T, et al. Guía clínica para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol* 2001;37:297-316.
3. Zalacain R. Agudizaciones de la EPOC. *Arch Bronconeumol* 2001;137(Suppl 2):14-9.
4. Miravittles M, Mayordomo C, Artés M, Sánchez-Agudo L, Nicolau F, Segú JL. Treatment of chronic obstructive pulmonary disease and its exacerbations in general practice. *Respir Med* 1999;93:173-9.
5. De la Iglesia F, Pellicer C, Ramos V, Nicolás R, Pita S, Diz-Lois F. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica y las estaciones del año. *Arch Bronconeumol* 2000;36:84-9.
6. Álvarez-Sala JL, Cimas E, Masa JF, Miravittles M, Molina J, Naberan K, et al. Recomendaciones para la atención al paciente con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol* 2001;37:269-78.
7. Miravittles M, Guerrero T, Mayordomo C, Sánchez-Agudo L, Nicolau F, Segú JL on Behalf of the EOLO group. Factors associated with increased risk of exacerbation and hospital admission in a cohort of ambulatory COPD patients: a multiple regression logistic analysis. *Respiration* 2000;67:495-501.
8. Muro C, Miravittles M, Lamarca R, Álvarez-Sala JL, Ros F, Masa JF, et al. Factores de riesgo para las agudizaciones. *Arch Bronconeumol* 2001;137(Suppl 1):102.
9. Taylor DC, Clancy RL, Cripps AW, Butt H, Bartlett L, Murree-Allen K. An alteration in the host-parasite relationship in subjects with chronic bronchitis prone to recurrent episodes of acute bronchitis. *Immunol Cell Biol* 1994;72:143-51.
10. Vestbo J, Prescott E, Lange P and The Copenhagen City Heart Study Group. Association of chronic mucus hypersecretion with FEV1 decline and chronic obstructive pulmonary disease morbidity. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1530-5.
11. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CPW, Hershfield ES, Harding GKM, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987;106:196-204.
12. Rodríguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest* 2000;117:3985-4015.
13. Voelkel NF, Tuder R. COPD. Exacerbation. *Chest* 2000;117:3765-3795.
14. Zalacain R, Celis R. Antibioterapia en la agudización de la EPOC. *Arch Bronconeumol* 1994;30:5-7.
15. Huchon GJ, Gialdoni-Grassi G, Leophonte P, Manresa F, Schaberg T, Woodhead M. Initial antibiotic therapy for lower respiratory tract infection in the community: a European survey. *Eur Respir J* 1996;9:1590-5.
16. Ruiz J, Fernández-Martínez P, Morera J, Prats MS, Rosell A, Andreo F. Infección y uso de antibióticos en la EPOC en Atención Primaria. *Arch Bronconeumol* 2000;36:326-33.
17. Stockley RA, O'Brien C, Pye A, Hill SL. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000;117:1638-45.
18. Miravittles M, Espinosa C, Fernández-Laso E, Martos JA, Maldonado J, Gallego M, et al. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. *Chest* 1999;116:40-6.
19. Saint S, Bent S, Vittinghoff E, Grady D. Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease. A meta-analysis. *JAMA* 1995;273:957-60.
20. Zalacain R. Infección y enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol* 1998;34:453-62.
21. Ball P, Harris JM, Lowson D, Tillotson G, Wilson R. Acute infective exacerbations of chronic bronchitis. *Q J Med* 1995;88:61-8.
22. Dewan NA, Rafique S, Kanwar D, Satpathy S, Ryschon K, Tillotson GS, et al. Acute exacerbation of COPD. Factors associated with poor treatment outcome. *Chest* 2000;117:662-71.
23. McCrory DC, Brown C, Gelfand SE, Bach PB. Management of acute exacerbations of COPD. A summary and appraisal of published evidence. *Chest* 2001;119:1190-209.
24. Connors AF, Dawson NV, Thomas C, Harrel FE, Desbiets N, Fulkerson W, et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:959-67.
25. Sobradillo V, Miravittles M, Jiménez CA, Gabriel R, Viejo JL, Masa JF, et al. Estudio IBERCOP en España: prevalencia de síntomas respiratorios habituales y de limitación crónica al flujo aéreo. *Arch Bronconeumol* 1999;35:159-66.

26. Ball P. Acute exacerbations of chronic bronchitis. *Current Opinion in Infectious Diseases* 2000;13:171-6.
27. Antoñana JM, Chic S, De Marcos MD, López L, Gómez A, Cancelo L. Programa de atención domiciliaria para el tratamiento de las exacerbaciones en la EPOC y el asma. *Arch Bronconeumol* 2001;37(Suppl 1):48.
28. Álvarez FJ, Castillo P, Ferri MJ, García A, Elías T, Castillo J. Coste económico en la EPOC. Estudio de una cohorte de 337 pacientes seguidos durante un año en una consulta neumológica extrahospitalaria. VII Symposium sobre Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. Barcelona, Marzo 2000.
29. Castillo J, Álvarez FJ. Efecto de las exacerbaciones en pacientes con EPOC. En: Viejo JL, editor. *Asma y EPOC. Enfermedades inflamatorias*. Burgos 1999;157-66.
30. Miravittles M, Segú JL, Guerrero T, Gisbert R, Murio C. Estudio farmacoeconómico del tratamiento antibiótico de las agudizaciones de la bronquitis crónica en Atención Primaria. *Aten Primaria* 2000; 25:153-9.
31. Miravittles M. Evaluación económica de la EPOC. *Arch Bronconeumol* 2001;37(Suppl 2):38-42.
32. Kanner RE, Anthonisen NR, Connet JE. Lower respiratory illnesses promote FEV<sub>1</sub> decline in current smokers but not ex-smokers with mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:358-64.
33. Murphy TH, Sethi S. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:1067-83.
34. Seemungal TAR, Donaldson GC, Pail EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1418-22.
35. Torres A, Dorca J, Zalacain R, Bello S, El-Ebiary M, Molinos L, et al. Community-acquired pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease. A spanish multicenter study. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1456-61.
36. Ancochea J, Girón RM. Abordajes terapéuticos más selectivos y eficientes. Tiotropio: repercusiones en el manejo futuro del paciente con EPOC. *Arch Bronconeumol* 2001;37(Suppl 2):43-7.
37. Van Noord JA, Bantje ThA, Eland ME, Korducki L, Cornelissen PJG. A randomised controlled comparison of tiotropium and ipratropium in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2000;55:289-94.
38. Littner MR, Ilowite JS, Tashkin DP, Friedman M, Serby CS, Menjoge SS, et al. Long-acting bronchodilation with once-daily dosing of tiotropium (spiriva) in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1136-42.
39. Casabury R, Briggs DD, Donohue JF, Serby CW, Menjoge SS, Witek TJ. The spirometric efficacy of once-daily dosing with tiotropium in stable COPD. *Chest* 2000;118:1294-302.