

# Factores de riesgo de elevado coste de las agudizaciones de la bronquitis crónica y la EPOC

C. Llor<sup>a</sup>, K. Naberan<sup>b</sup>, J.M. Cots<sup>a</sup>, J. Molina<sup>c</sup>, F. Ros<sup>d</sup> y M. Miravittles<sup>e</sup>, en representación del estudio EFEMAP<sup>\*</sup>

<sup>a</sup>Miembro del Grupo de Infecciosas de la Sociedad Catalana de Medicina Familiar.

<sup>b</sup>Miembro del Grupo de Neumología de la Sociedad Catalana de Medicina Familiar.

<sup>c</sup>Miembro del Grupo de Respiratorio en Atención Primaria (GRAP).

<sup>d</sup>Departamento Médico BayerHealthcare. Barcelona. España.

<sup>e</sup>Servicio de Neumología. Institut Clínic del Tòrax (IDIBAPS). Miembro de la Red Respira RTIC 03/11 ISCIII. Hospital Clínic. Barcelona. España.

**OBJETIVO:** Identificar las variables de los pacientes, de las agudizaciones y del tratamiento de la bronquitis crónica (BC) y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) que se asocian con un mayor coste sanitario directo.

**MÉTODO:** Estudio observacional y farmacoeconómico en pacientes con BC y EPOC con agudización de probable etiología bacteriana, definida por presentar 2 o más de los criterios de Anthonisen. Se siguió a los pacientes durante 30 días y se evaluaron los costes directos derivados de su atención. El análisis estadístico se efectuó mediante regresión logística con cálculo de las *odds ratio* (OR) ajustadas, considerando variable dependiente un coste de agudización superior a los 150 €.

**RESULTADOS:** Participaron 252 médicos que recabaron información sobre 1.164 pacientes. Se recogieron todos los parámetros farmacoeconómicos en 947 pacientes (82,6%). En los primeros 30 días, 206 acudieron por mala evolución (21,8%), 69 (7,3%) requirieron atención en urgencias y 22 (2,3%) precisaron ingreso. Se clasificaron como de coste elevado (> 150 €) 101 agudizaciones (10,7%). Las variables que se asociaron a un coste elevado fueron la oxigenoterapia continua (OR = 7,58) y la hospitalización previa (OR = 2,6), mientras que el diagnóstico de BC (OR = 0,41) y el tratamiento de la agudización con moxifloxacino o amoxicilina-ácido clavulánico, comparado con claritromicina (OR = 0,38), se asociaron a un coste bajo.

**CONCLUSIÓN:** Un 21,8% de los pacientes con agudización de la BC y EPOC fracasa, con lo que se genera un coste mayor, fundamentalmente por nuevas visitas médicas y solicitud de pruebas complementarias. Las variables que se asocian a una agudización de coste elevado son la oxigenoterapia continua, la hospitalización previa y el tratamiento con claritromicina comparada con moxifloxacino o amoxicilina-ácido clavulánico.

**Palabras clave:** Bronquitis crónica. EPOC. Agudizaciones. Antibióticos. Costes. Farmacoeconomía.

## Risk Factors for Increased Cost of Exacerbations of Chronic Bronchitis and Chronic Obstructive Pulmonary Disease

**OBJECTIVE:** To identify what variables characterizing the patients, exacerbations, and treatment of chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) are associated with a higher direct health cost.

**METHOD:** Observational pharmacoeconomic study of exacerbations of chronic bronchitis and COPD (of probable bacterial etiology, defined as Anthonisen types I or II). Direct health costs were assessed during 30 days of follow-up. Logistic regression was employed for statistical analysis, with calculation of the adjusted odds ratios (OR). An exacerbation cost greater than €150 was defined as the dependent variable.

**RESULTS:** Data on 1164 patients were collected by 252 physicians. Pharmacoeconomic data were complete in 947 patients (82.6%). In the first 30 days, 206 sought medical attention because of unsatisfactory response to treatment (21.8%), 69 (7.3%) attended the emergency room, and 22 (2.3%) were admitted to hospital. Overall, 101 exacerbations (10.7%) were classified as high cost (>€150). Continuous oxygen therapy (OR=7.58) and previous hospitalization (OR=2.6) were associated with high-cost exacerbations, whereas diagnosis of chronic bronchitis (OR=0.41) and treatment of the exacerbation with moxifloxacin or amoxicillin-clavulanic acid as opposed to clarithromycin (OR=0.38) were associated with low-cost exacerbations.

**CONCLUSION:** Treatment failure was reported for 21.8% of the patients with exacerbations of chronic bronchitis and COPD. Repeated medical visits and requests for complementary tests were the main factors responsible for increased cost. Variables associated with high-cost exacerbations were continuous oxygen therapy, previous hospitalization, and treatment with clarithromycin as opposed to moxifloxacin or amoxicillin-clavulanic acid.

**Key words:** Chronic bronchitis. COPD. Exacerbations. Antibiotics. Costs. Pharmacoeconomics.

El estudio EFEMAP ha sido financiado por Bayer España.  
La lista de investigadores participantes en el estudio EFEMAP se incluye en el anexo.

Correspondencia: Dr. M. Miravittles.  
Servicio de Neumología. Institut Clínic del Tòrax. Hospital Clínic.  
Villarroel, 170 (UVIR, escalera 2, planta 3). 08036 Barcelona. España.  
Correo electrónico: marc@clinic.ub.es  
Recibido: 22-2-2005; aceptado para su publicación: 29-10-2005.

## Introducción

Las enfermedades pulmonares crónicas, fundamentalmente la bronquitis crónica (BC) y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), constituyen una de las principales causas de demanda asistencial en atención primaria. Estudios realizados en España han

estimado que hasta un 8-10% de la población mayor de 40 años puede estar afectada de EPOC; estas cifras pueden elevarse hasta un 20% en los varones mayores de 65 años<sup>1</sup>. Además, como la prevalencia de fumadores está aumentando entre la población femenina, se espera que la prevalencia de EPOC en la población general aumente en los próximos años<sup>2</sup>. Tanto la BC como la EPOC pueden ver alterado su curso por crisis de empeoramiento de los síntomas respiratorios; es lo que se conoce como las agudizaciones, un porcentaje elevado de las cuales son de causa infecciosa.

Para el tratamiento de las agudizaciones infecciosas de la BC y la EPOC es importante administrar un antibiótico que posea un espectro de acción adecuado junto a una fácil posología y un coste razonable. El aumento imparable de los costes de la atención sanitaria en los últimos años, frente a unos recursos necesariamente limitados, hace preciso que se estudien los aspectos económicos de los tratamientos farmacológicos. El tratamiento antibacteriano es un campo ideal para el análisis farmacoeconómico debido a que los resultados de aquél pueden hacerse evidentes en un corto período de tiempo<sup>3</sup>. Los estudios efectuados hasta la fecha ponen de manifiesto la gran trascendencia que tiene ese tipo de análisis aplicado a la BC y EPOC, y en especial al coste que suponen las agudizaciones, más si tenemos en cuenta que los pacientes con EPOC sufren un promedio de 2 episodios de agudización, de los que un 90% son tratados con antibióticos, con una evolución hacia el empeoramiento y la hospitalización en un 10% de los casos<sup>4</sup>.

En España son escasos los estudios de coste de la enfermedad aplicados a esta afección. Dos trabajos han calculado unos costes directos anuales que oscilan en promedio entre los 900 y los 1.600 €, y en ellos destaca que la atención hospitalaria a las agudizaciones representa entre el 40 y el 50% del coste total<sup>5,6</sup>.

En un estudio farmacoeconómico que incluyó 2.414 episodios de agudización tratados ambulatoriamente, se pudo concluir que el coste directo promedio de una agudización era de 134,1 €, pero el coste del fracaso terapéutico fue de 402,7 €<sup>7</sup>. De esta manera, del coste total asociado al manejo de la agudización, un 63% era coste derivado del fracaso. Es significativo comparar estas cifras con el coste medio del tratamiento antibiótico en este mismo estudio, que fue de tan sólo 31 €, o con el 18% del coste total de la agudización. En un análisis previo del estudio EFEMAP<sup>8</sup> se observó que el coste medio por agudización fue de 118,6 € y que el fracaso suponía el 44,2% del total. En el presente trabajo se pretende identificar las variables de la enfermedad pulmonar de base, de la gravedad de las agudizaciones y del tratamiento que puedan estar relacionadas de forma significativa e independiente con un mayor coste sanitario directo en el tratamiento de las agudizaciones de la BC y la EPOC.

## Método

Se trata de un estudio multicéntrico, observacional y farmacoeconómico, sobre una población de pacientes con BC y EPOC controlados en atención primaria. Se realizó entre febrero de 2001 y mayo de 2002 en centros repartidos por toda España. Se llevó a cabo un muestreo no probabilístico de casos

consecutivos. Se solicitó a cada investigador la inclusión de los 10 primeros pacientes adultos mayores de 40 años no seleccionados que hubieran acudido a su consulta y cuyo diagnóstico fuera de agudización de una BC o EPOC de probable etiología bacteriana. Para establecer el diagnóstico de BC se requería que el paciente presentara tos productiva durante al menos 3 meses al año en 2 años consecutivos; para el diagnóstico de EPOC se requería la observación de una obstrucción no reversible del flujo aéreo caracterizada en la espirometría forzada por un volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) inferior al 80% del teórico y un cociente FEV<sub>1</sub>/capacidad vital forzada (FVC) menor del 70% en fase estable<sup>9</sup>. Para intentar minimizar al máximo las fuentes de error en los valores espirométricos, volvieron a calcularse los valores de FEV<sub>1</sub>/FVC, así como el FEV<sub>1</sub>% y la FVC% utilizando las fórmulas de Roca et al<sup>10</sup> a partir de los datos antropométricos aportados y los valores absolutos de FEV<sub>1</sub> y FVC. Se excluyó a los pacientes que presentaban asma bronquial, fibrosis quística, bronquiectasias de origen diferente de la EPOC, neoplasia, neumonía y a los que cumplían criterios de hospitalización. La presencia de la agudización se definió por sus síntomas, según los criterios de Anthonisen et al<sup>11</sup>. En resumen, se consideró que un paciente sufría una agudización de probable etiología bacteriana cuando presentaba al menos 2 de los siguientes síntomas: incremento de la disnea habitual, incremento del volumen de esputo y/o aumento de la purulencia del esputo. Las agudizaciones que presentaban 2 de los síntomas se clasificaron como tipo II, y las que presentaban los 3 síntomas se consideraron de tipo I<sup>11</sup>.

Tras el diagnóstico de la agudización, el facultativo prescribía libremente el tratamiento antibiótico entre las 3 opciones siguientes: asociación de amoxicilina y ácido clavulánico a dosis de 500 mg/8 h durante 10 días; 400 mg/día de moxifloxacino durante 5 días, o 500 mg/12 h de claritromicina durante 10 días, según las normativas actuales<sup>12</sup>. A todos los pacientes se les citó a los 30 días de la primera visita para conocer la evolución de la agudización.

## Método de recogida de datos

Todos los datos generados se recogieron en un formulario diseñado en formato electrónico específicamente para el estudio. Dicho formulario incluye información acerca de variables demográficas, factores de riesgo respiratorio, como la intensidad del tabaquismo, infecciones respiratorias previas, comorbilidad, características de la enfermedad respiratoria, según el tipo e intensidad de los síntomas y las agudizaciones sufridas el año previo, grado de disnea (de 0 a IV según la escala del Medical Research Council<sup>13</sup>), medicación habitual, características de la agudización y el tratamiento administrado. El formulario se encontraba incorporado en un ordenador portátil personal de bolsillo Hewlett Packard Jornada 545 (Color Pocket PC), dotado con un procesador de 32 bits, 16 MB de RAM y 16 MB de ROM. La transmisión de los datos a una base de datos unificada se realizó *on-line* mediante conexión telefónica a través de un módem CompactModem para Pocket PC de 56 K y 3,3 V. Los datos transferidos no contenían ninguna información que pudiera identificar a los individuos participantes para asegurar la confidencialidad. La información suministrada por todos los médicos participantes se volcaba en una única base de datos localizada en el servidor y administrada por el centro de grabación y análisis (Biomedical Systems Group S.A., Barcelona). No se diseñó ningún soporte en papel para el desarrollo del estudio. El centro de análisis proporcionó a los investigadores una dirección de correo electrónico y un número de teléfono gratuito (prefijo 900) para consultar las dudas surgidas con el manejo del cuestionario, el ordenador o la transmisión de los datos. Para comprobar el buen funcionamiento del sistema se realizó un estudio piloto<sup>14</sup>.

### Análisis farmacoeconómico

Los costes que se tuvieron en cuenta fueron los denominados "costes directos", es decir, los que estaban relacionados con el consumo de recursos del sistema de atención sanitaria. El consumo de recursos que se ha contemplado ha sido el determinado por el coste del tratamiento de la agudización, así como el coste provocado por su fracaso, estimando este coste reducido a los elementos siguientes: tratamiento antibiótico utilizado, nueva visita ambulatoria al médico de atención primaria o al neumólogo, visita hospitalaria al neumólogo, urgencia hospitalaria, estancia hospitalaria, ingreso en la unidad de cuidados intensivos y coste derivado de la realización de radiografías de tórax, espirometría, análisis sanguíneo, electrocardiograma y gasometría. Para calcular todos estos costes se utilizó la base de datos de costes sanitarios SOIKOS<sup>14-16</sup>, según se describe en trabajos previos (tabla I)<sup>5-8</sup>. Para los costes correspondientes al tratamiento farmacológico se utilizó el precio oficial de venta al público de cada especialidad farmacéutica utilizada<sup>17</sup>. Los costes se refieren a la fecha del estudio, año 2002. El proceso seguido para el cómputo total de costes se especifica con mayor detalle en una publicación previa<sup>8</sup>.

### Análisis estadístico

En primer lugar se realizó un análisis descriptivo. Las pruebas de la t de Student y de la F de Snedecor (ANOVA) se utilizaron para las comparaciones de medias, y la de la  $\chi^2$  para establecer comparaciones entre variables categóricas. En una segunda fase efectuamos un análisis de regresión logística con las variables independientes analizadas. La variable dependiente del estudio fue el coste alto, definido como un coste superior a 150 €. Este punto de corte se eligió tomando como referencia el coste medio de la agudización obtenido en el presente estudio<sup>8</sup> y los costes medios obtenidos en un estudio anterior llevado a cabo en España<sup>7</sup>.

Se construyó un modelo de regresión para identificar las variables asociadas con el coste elevado de forma significativa e independiente. El modelo se construyó usando una submuestra del 90% de los individuos incluidos seleccionados aleatoriamente (modelo de desarrollo). El modelo obtenido se probó con los datos derivados del 10% restante de la población (modelo de validación). Ambos modelos se crearon asignando a cada paciente un número aleatorio entre 0 y 1. Los que tenían un número de 0,90 o inferior formaron el primer modelo, y el resto constituyeron el modelo de validación.

Para que los resultados del modelo pudieran ser útiles en la práctica asistencial incluimos solamente variables bien definidas y de obtención fácil y habitual. No se incluyeron variables radiológicas, microbiológicas y de laboratorio que no se emplean habitualmente en el cuidado ambulatorio de estos pacientes. Las variables candidatas fueron: edad, sexo, tabaquismo (fumador activo frente a ex fumador o no fumador), años de evolución de la enfermedad, presencia o no de BC y comorbilidad (codificada como ausencia o presencia para cada una de las siguientes: cardiopatía isquémica, diabetes o hipertensión, seleccionadas por presentar una prevalencia del 5% o superior), gravedad de la enfermedad de base (cuantificada por el grado de disnea), número de agudizaciones el año previo, gravedad de la agudización (tipos I o II) y tratamiento con corticoides orales, con antibióticos (moxifloxacino, claritromicina o amoxicilina-ácido clavulánico) y con cada uno de los grupos farmacológicos recogidos. Los parámetros de función pulmonar no se incluyeron porque estaban disponibles sólo en el 52,7% de los pacientes.

Las variables se incluyeron en el modelo si se asociaban a un coste elevado con una  $p < 0,10$  y si al menos el 5% de la población tenía ese factor. Las correlaciones entre los coefi-

TABLA I  
Costes estimados de los recursos sanitarios utilizados en este estudio

Parámetros	Coste (€)
Medicaciones	Precios de 2002
Atención médica	
Visita médica a médico de familia	7,11
Visita médica a neumólogo en atención primaria	20,21
Visita médica a neumólogo en el hospital	67,92
Visita médica en el servicio de urgencias	97,68
Hospitalización (por día)	312,73
Estancia en la UCI (por día)	1.091,72
Pruebas diagnósticas	
Radiografía de tórax	16,74
Espirografía	34,56
Análisis sanguíneo	15,28
Electrocardiograma	19,16
Gasometría	23,17

UCI: unidad de cuidados intensivos.  
Fuente: base de datos SOIKOS<sup>14-16</sup>.

cientes de regresión se utilizaron para comprobar la colinealidad<sup>18</sup>. Se consideró significativo un valor absoluto de  $r > 0,7$ . Las variables se eliminaron del modelo de una en una sobre la base de su razón de similitud (*likelihood ratio*). Cuando todas las variables que no fueron significativas se hubieron eliminado del modelo, se ensayó la calibración mediante la prueba de bondad del ajuste de Hosmer-Lemeshow<sup>15</sup>. La discriminación se comprobó usando el área bajo la curva de rendimiento (ROC)<sup>18</sup>.

Se consideró que una diferencia de  $p < 0,05$  era significativa. Para el análisis se ha empleado el programa informático SAS (SAS Institute, Cary, SC, EE.UU.) versión 7.0 para Windows 95.

## Resultados

### Población del estudio

Participaron 252 médicos de atención primaria que recogieron información de un total de 1.164 pacientes con agudizaciones de probable etiología bacteriana, definida como tipos I o II de Anthonisen. La mayoría de los pacientes eran varones (81%) y la edad media ( $\pm$  desviación estándar) de la población fue de  $68,7 \pm 9,4$  años. El 71,8% de los pacientes habían presentado 2 o más agudizaciones en el año previo.

Globalmente, 311 agudizaciones (26,7%) se clasificaron como tipo I y 853 (73,3%) como tipo II. Se obtuvo información completa para la evaluación farmacoeconómica en 947 casos (82,6%), que son los que acudieron a la visita de control al mes. El tratamiento antibiótico administrado fue la asociación de amoxicilina y ácido clavulánico en 294 casos (31%), moxifloxacino en 400 (42,2%) y claritromicina en 253 (26,8%). No hubo diferencias significativas en las características clínicas y demográficas o en la gravedad de la agudización entre los 3 grupos de tratamiento (tabla II).

### Evaluación farmacoeconómica

En el transcurso del mes siguiente a la instauración del tratamiento, 206 pacientes (21,8%) precisaron una nueva visita ambulatoria por mala evolución o resolu-

TABLA II  
Características de los pacientes según su grupo de tratamiento (n = 947)

	Todos	Moxifloxacino (n = 400)	Amoxicilina-clavulánico (n = 294)	Claritromicina (n = 253)	p*
Características de los pacientes					
Edad (años)	68,8 ± 9,2	68,7 ± 10,2	69,3 ± 10,4	67,9 ± 11,5	0,79
N.º de varones (%)	766 (80,9)	334 (83,5)	239 (81,3)	193 (76,3)	0,079
Años de evolución BC/EPOC > 2 comorbilidades (%)	12,3 ± 7,9	12,5 ± 8,5	12,1 ± 7,1	12,3 ± 7,8	0,99
Fumadores y ex fumadores (%)	25,5	24,1	25,3	27,1	0,53
Paquetes-año	78,4	79,2	81,2	74,3	0,335
Función pulmonar	37,1 ± 24	42,3 ± 26,4	42,6 ± 25,2	43,7 ± 24,9	0,58
FVC (ml)	2.539,2 ± 853	2.561 ± 925	2.553 ± 918	2.557 ± 935	0,78
FVC%	67,6 ± 15,9	67,5 ± 15,9	67,5 ± 19	68 ± 16,1	0,46
FEV <sub>1</sub> (ml)	1.487,5 ± 628	1.499,8 ± 655	1.504 ± 640	1.482,4 ± 673	0,33
FEV <sub>1</sub> %	51,3 ± 13,9	50,5 ± 14,8	52,4 ± 13,5	51,7 ± 16,1	0,53
FEV <sub>1</sub> /FVC	58,2 ± 13,1	57,7 ± 14,2	59 ± 15,1	58,2 ± 14,4	0,51
Agudizaciones año previo	2,5 ± 1,7	2,5 ± 1,6	2,5 ± 1,9	2,44 ± 1,8	0,54
Características de las agudizaciones					
Anthonisen tipo I (%)	27,3	26,6	28,4	27	0,10
Tratamiento con corticoides orales (%)	24,2	26,2	23,2	23,3	0,45

Los datos se presentan como media ± desviación estándar, excepto cuando se especifica de otro modo.

BC: bronquitis crónica; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FVC: capacidad vital forzada; FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

\*Valores con respecto a la comparación entre los 3 grupos mediante la prueba de Kruskal-Wallis o de la  $\chi^2$  según fuera apropiado.

ción incompleta de los síntomas, 69 (7,3%) requirieron atención en urgencias y 22 (2,3%) precisaron ingreso hospitalario.

El coste sanitario medio directo de las agudizaciones analizadas ascendió a 118,58 € (intervalo de confianza [IC] del 95%, 92,2-144,9). Para diferenciar las agudizaciones de bajo y de elevado coste se eligió la cifra de 150 €. En la tabla III se comparan las características tanto demográficas como clínicas y el tratamiento administrado a los pacientes con agudizaciones, divididas en 2 grupos: de bajo y de elevado coste. Se observó que las agudizaciones de coste elevado correspondían a pacientes de mayor edad, con mayor grado de disnea basal y menor FEV<sub>1</sub>%. El FEV<sub>1</sub> medio entre los pacientes que presentaron mayor coste era significativamente menor (47,9%) que en aquellos que se asociaron a un coste menor de 150 € (51,7%; p < 0,05). Respecto a la antibioterapia, el tratamiento con claritromicina se asoció con mayor frecuencia a un coste elevado, comparado con las otras 2 opciones de tratamiento (p < 0,001).

Los resultados del análisis multivariante con la variable dependiente coste alto (> 150 €) pueden observarse en la tabla IV. Las variables predictoras de coste elevado fueron la oxigenoterapia continua domiciliaria (OCD), con una *odds ratio* (OR) de 7,58 (IC del 95%, 4,6-12,5) y la hospitalización previa (OR = 2,62; IC del 95%, 1,6-4,2). En cambio, el diagnóstico de BC, así como el tratamiento con moxifloxacino o con amoxicilina-ácido clavulánico comparado con claritromicina se asociaron a un coste bajo.

Un total de 614 pacientes (52,7%) tenían diagnóstico de EPOC confirmado por espirometría. El FEV<sub>1</sub> medio fue del 51,4 ± 14%, lo que indica una afectación predominantemente moderada de la función pulmonar. En este subgrupo de pacientes, las variables que se asociaron con un mayor coste fueron igualmente la OCD (OR = 6,27; IC del 95%, 3,2-12,2) y la hospitalización previa (OR = 2,14; IC del 95%, 1,1-3,9). De nuevo, el tratamiento con

moxifloxacino o con amoxicilina-ácido clavulánico se asoció a un coste bajo comparado con claritromicina (OR = 0,21; IC del 95%, 0,1-0,4). Además, en los pacientes con EPOC se apreció una tendencia hacia la asociación del moxifloxacino con un menor coste comparado con la amoxicilina-ácido clavulánico, pero sin alcanzar la significación estadística (OR = 0,47; IC del 95%, 0,21-1,04).

Las pruebas de bondad del ajuste de Hosmer-Lemeshow y el área bajo la curva ROC demuestran para ambos modelos un correcto ajuste y una aceptable discriminación (tabla IV).

## Discusión

Se ha observado que aproximadamente un 22% de los pacientes requirieron una nueva atención médica para la completa resolución de su agudización durante el mes siguiente al inicio del tratamiento; entre ellos, un 7% fueron atendidos en urgencias hospitalarias y un 2% precisó ingreso. Estos resultados coinciden con los de estudios previos que han demostrado que es frecuente que los pacientes que presentan una agudización de la EPOC vuelvan a su médico por persistencia de los síntomas a pesar de un tratamiento supuestamente correcto. En el trabajo de McFarlane et al<sup>19</sup> hasta un 25% de los pacientes volvían a consultar a su médico general antes de un mes debido a una insuficiente mejoría clínica; además, a la mayoría se les volvían a prescribir nuevas tandas de antibióticos. En un amplio estudio realizado en España en 2.414 pacientes, el resultado fue prácticamente igual: un 21% de los pacientes requirió nueva atención médica por incompleta resolución de la agudización<sup>20</sup>. El trabajo de Adams et al<sup>21</sup> en 372 agudizaciones tratadas ambulatoriamente encontró una tasa de fracaso a los 14 días del 22%. Otro estudio realizado en EE.UU. también encontró una frecuencia de fracaso terapéutico a los 14 días del 21% en 140 pacientes con EPOC seguidos tras una atención en urgencias por su agudización<sup>22</sup>.

TABLA III  
Características de los pacientes según el coste de las agudizaciones

VARIABLES	Todos (n = 947)	Coste < 150 € (n = 846)	Coste > 150 € (n = 101)	p
Sexo, varones	766 (80,9%)	681 (80,5%)	85 (84,2%)	0,37
Edad (años)	68,8 ± 9,2	68,6 ± 9,1	70,6 ± 9,1	0,016
Fumador activo	219 (23,2%)	193 (22,8%)	26 (25,7%)	0,51
Paquetes-año	37,1 ± 24	37,2 ± 25	36,3 ± 26,1	0,55
Años de evolución de la BC/EPOC	12,3 ± 7,9	12,3 ± 8	12,7 ± 6,6	0,19
Comorbilidad asociada	520 (55%)	463 (54,7%)	57 (57%)	0,66
Bronquitis crónica	765 (80,8%)	690 (81,6%)	75 (74,3%)	0,07
Grado de disnea basal				
0 o 1	464 (49%)	431 (93%)	33 (7%)	< 0,0001
2	344 (36,3%)	306 (88,9%)	38 (11,1%)	
3 o 4	138 (14,6%)	104 (75,6%)	34 (24,4%)	
Función pulmonar				
FVC (ml)	2.539,2 ± 853	2.541,4 ± 859	2.522,2 ± 808	0,96
FVC%	67,6 ± 15,9	67,9 ± 15,9	65,7 ± 16,3	0,25
FEV <sub>1</sub> (ml)	1.487,5 ± 628	1.496,6 ± 636	1.418,5 ± 569	0,43
FEV <sub>1</sub> %	51,3 ± 13,9	51,7 ± 13,9	47,9 ± 13,3	0,023
N.º de agudizaciones en el año previo				
0 o 1	267 (28,2%)	247 (92,5%)	19 (7,5%)	0,046
≥ 2	680 (71,8%)	598 (88%)	82 (12%)	
Ingresos en el año previo	0,29 ± 0,6	0,23 ± 0,6	0,73 ± 0,8	< 0,0001
Tratamiento				
β <sub>2</sub> de acción corta	643 (67,9%)	568 (67,2%)	73 (73,3%)	0,21
β <sub>2</sub> de acción larga	665 (70,2%)	587 (69,4%)	78 (77,2%)	0,10
Bromuro de ipratropio	584 (61,7%)	520 (61,5%)	64 (63,7%)	0,67
Corticoides inhalados	585 (61,8%)	513 (60,6%)	72 (72,3%)	0,021
Oxigenoterapia domiciliaria	103 (10,9%)	6 (7,2%)	42 (41,6%)	< 0,0001
Tipo de Anthonisen				
I	259 (27,4%)	234 (90,2%)	25 (9,8%)	0,57
II	688 (72,6%)	611 (88,9%)	77 (11,1%)	
Antibiótico				
Moxifloxacino	400 ± 42,2	372 ± 93,0	28 ± 7	< 0,0001
Amoxicilina-clavulánico	294 ± 31	269 ± 91,8	25 ± 8,2	
Claritromicina	253 ± 26,8	204 ± 80,6	49 ± 19,4	

Valores expresados como media (desviación estándar) o como número de pacientes (porcentaje).

BC: bronquitis crónica; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FVC: capacidad vital forzada; FEV<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

Las comparaciones se han realizado mediante la prueba de la t de Student y la F de Snedecor (ANOVA) para las medias y la prueba de la χ<sup>2</sup> para las variables categóricas.

TABLA IV  
Variables en el modelo para los costes médicos directos más altos (> 150 € por agudización)

VARIABLES	OR ajustada estimada	IC del 95%
Todos los pacientes <sup>a</sup>		
Oxigenoterapia domiciliaria	7,58	4,62-12,46
Hospitalización previa	2,62	1,64-4,18
Bronquitis crónica	0,41	0,24-0,68
Moxifloxacino frente a claritromicina	0,38	0,23-0,63
Moxifloxacino frente a amoxicilina-clavulánico	0,89	0,52-1,55
Pacientes con EPOC <sup>b</sup>		
Oxigenoterapia domiciliaria	6,27	3,22-12,23
Hospitalización previa	2,14	1,15-3,96
Moxifloxacino frente a claritromicina	0,21	0,10-0,43
Moxifloxacino frente a amoxicilina-clavulánico	0,47	0,21-1,04

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza.

<sup>a</sup>Prueba de Hosmer-Lemeshow de bondad del ajuste, p = 0,503. Área bajo la curva de rendimiento (ROC): 0,64; <sup>b</sup>Prueba de Hosmer-Lemeshow de bondad del ajuste, p = 0,634. Área bajo la curva ROC: 0,72.

Es fundamental identificar las situaciones clínicas o los factores de riesgo asociados a un mayor coste en el tratamiento de las agudizaciones de la BC o la EPOC. De este modo se podrán diseñar estrategias para optimizar los limitados recursos disponibles. En este sentido, la utilización de OCD se asoció a un mayor riesgo de agudización de coste elevado. Un estudio previo en un grupo de 107 pacientes tratados ambulatoriamente<sup>23</sup> también identificó la OCD y la frecuencia previa de agudizaciones como los factores que por sí solos clasificaban correctamente a los pacientes según la presencia o no de fracaso terapéutico en el 83% de los casos. Estos resultados no son sorprendentes, ya que la OCD constituye un marcador de gravedad de la enfermedad de base. Tampoco sorprende que el hecho de haber sufrido una hospitalización previa se asocie a un mayor riesgo de agudización de coste alto. En ambos casos nos estamos refiriendo a pacientes más graves, con mayor riesgo de fracaso y de hospitalización. Recientemente Oostenbrink y Rutten-van-Mölken<sup>24</sup> han observado cómo los costes de las agudizaciones en pacientes graves llegan a ser hasta 7 veces superiores a las que ocurren en pacientes con EPOC moderada, y éstas resultan

casi 7 veces más caras que las leves. En el presente trabajo la definición de gravedad se basaba en la utilización de recursos, de manera que las clasificadas como graves eran las que requerían atención hospitalaria; por este motivo no podemos identificar factores de riesgo de coste elevado a partir de sus datos. Conviene recordar que el FEV<sub>1</sub> medio de los pacientes con EPOC incluidos en nuestro trabajo fue del 51,3%, y que el FEV<sub>1</sub> medio observado en el grupo de pacientes agudizados con un coste superior a 150 € fue significativamente menor, del 47,9%. Se sabe que entre los pacientes con un estadio más grave de la enfermedad pulmonar la frecuencia de aislamiento de patógenos es mayor y que se aíslan con mayor frecuencia microorganismos de más difícil erradicación, como *Haemophilus influenzae* e incluso gramnegativos<sup>25</sup>. Por otra parte, el diagnóstico de BC se asoció a un coste menor de la agudización. La BC es la forma más leve del espectro de enfermedades bronquiales causadas por el consumo de tabaco y muchos de quienes la padecen tienen una función pulmonar normal. Esto es importante, ya que conviene recordar que, cuando la función pulmonar está más conservada, la probabilidad de infección bacteriana disminuye de forma importante<sup>25</sup>, así como el riesgo de fracaso terapéutico.

Un aspecto novedoso del estudio fue la observación de diferencias en los resultados según los distintos antibióticos. El 19,4% de los pacientes tratados con claritromicina presentaron una agudización con un coste superior a 150 €, comparado con el 8,2% en el grupo tratado con amoxicilina-ácido clavulánico o el 7% hallado en el grupo tratado con moxifloxacino. En principio, los costes de adquisición de los antibióticos deberían constituir la primera consideración sólo cuando no existieran diferencias en los resultados terapéuticos entre los diferentes fármacos, cuando el potencial de selección de resistencias es exactamente el mismo y cuando la incidencia de efectos adversos es similar. Fuera de estos casos, debemos tener en cuenta otros aspectos distintos del coste de adquisición<sup>26</sup>, tal como se puso de manifiesto en un análisis previo de los resultados del estudio EFEMAP, que mostraron que las agudizaciones de la BC y la EPOC tratadas con claritromicina se asociaban con un coste medio superior a las tratadas con amoxicilina-ácido clavulánico o moxifloxacino<sup>8</sup>. En el trabajo anterior tan sólo se cuantificó el coste directo asociado con el uso de cada uno de los antibióticos, pero en el presente análisis se ha intentado identificar qué características del paciente, de su agudización o de su tratamiento se asocian a un coste elevado. Aun tras incluir en el modelo multivariante todas las variables relativas a la gravedad de la enfermedad de base y a la gravedad de la agudización, observamos que la opción antibiótica de moxifloxacino o de amoxicilina-ácido clavulánico se asociaba de forma significativa e independiente a un ahorro de costes con respecto a la claritromicina. Esto es así por el ahorro que se produjo en nuevas visitas o atención hospitalaria, debido a la mayor efectividad de los primeros, a pesar de que los 3 grupos de tratamiento estaban perfectamente equilibrados en todas sus características demográficas, clínicas y

funcionales, así como en la gravedad de la agudización y tratamientos concomitantes<sup>8</sup>. En un estudio observacional realizado en EE.UU. en 372 agudizaciones se hallaron resultados diferentes con la utilización de distintos antibióticos. Los pacientes que recibieron amoxicilina tuvieron una tasa de fracaso significativamente superior al resto (OR de fracaso con amoxicilina = 3,37; IC del 95%, 1,44-8,13), mientras que la utilización de otros antibióticos tenía un efecto protector frente al fracaso terapéutico (OR = 0,28; IC del 95%, 0,15-0,53)<sup>21</sup>. Asimismo es posible que el coste inferior asociado al uso de moxifloxacino pueda estar relacionado con la mayor rapidez en la resolución de los síntomas que se ha observado en el estudio EFEMAP<sup>27,28</sup> y también en un estudio previo en pacientes ambulatorios con agudizaciones de la EPOC moderada-grave<sup>29</sup>. La resolución lenta de los síntomas podría ser interpretada por el paciente y el médico como falta de efectividad y provocar nuevas visitas médicas y pruebas diagnósticas y/o cambios innecesarios de tratamiento. El determinante más importante del coste sanitario es la hospitalización, de forma que los factores de coste elevado en la mayoría de ocasiones suelen ser similares a los factores de riesgo de ingreso hospitalario. En el presente estudio la tasa de hospitalización fue muy reducida y no significativamente diferente en los 3 grupos de tratamiento<sup>8</sup>, por lo que los determinantes de coste elevado guardan una relación importante también con el coste de adquisición del fármaco y las nuevas visitas y tratamientos requeridos por insuficiente efectividad del tratamiento inicial.

A pesar de que la mayor gravedad de la enfermedad de base, medida mediante un grado de disnea basal más avanzado, tenía una relación significativa con un coste elevado, esta variable no fue significativa en el modelo de regresión. Probablemente esto se debió a que otras variables de gravedad como la OCD y el ingreso previo eran mejores marcadores de riesgo.

Es importante destacar que se ha intentado restringir la inclusión de pacientes a aquellos que tenían una elevada probabilidad de sufrir una agudización de etiología bacteriana, según los criterios de Anthonisen et al<sup>11</sup>. Las ventajas de utilizar amoxicilina-ácido clavulánico o moxifloxacino se han observado en esta población, que presentaba en promedio una alteración moderada de la función pulmonar y al menos 2 síntomas cardinales de agudización. La utilización de antibióticos en pacientes muy leves o que presentan un solo síntoma de agudización (tipo III de Anthonisen) en general no está recomendada<sup>30</sup> y mucho menos se ha demostrado la posible superioridad de unos antibióticos sobre otros en estos pacientes.

En conclusión, se ha observado que el tratamiento de las agudizaciones de la BC y la EPOC se asocia con un coste económico elevado, fundamentalmente en pacientes graves portadores de OCD y que hayan estado hospitalizados previamente. El tratamiento con moxifloxacino o amoxicilina-ácido clavulánico se asocia a un coste inferior al derivado del uso de claritromicina. Estos datos farmacoeconómicos deberían tenerse en cuenta a la hora de adoptar normativas de tratamiento de las agudizaciones de la BC y de la EPOC en atención primaria.

ANEXO

Investigadores participantes en el estudio EFEMAP: A. Abad Revilla, I. Aguirre Arratibel, M.D. Aicart Bort, R. Alario Segura, J. Albert Álvarez, G. Alfaro Alonso, F. Aliaga Celna, R. Alonso Matia, J.C. Álvarez Vicente, J. Amiana Ruiz, J. Antón Ortega, F. Aparicio Ortigosa, J.J. Aparisi Romero, J. Aranguren Castro, A. Arbulu Arin, S. Arias Moreno, J. Arnal Crespo, G. Arranz Gallardo, F. Artal Moneva, F. Atienza Martín, L. Baena Camus, J.A. Balda Soria, J.J. Ballesteros Ortega, R. Barcina Pajares, J.J. Barquín Solera, J.C. Bastida Calvo, G. Bernat Luján, J. Bertola Lomba, P. Blanco Prieto, G. Borque Gonzalo, J. Bóveda Fontán, J.L. Bravo Corrales, A.G. Bravo Infante, J. Bris Pertíñez, F. Brotons Munto, E. Caamaño Romero, M.L. Caballero Hijón, J. Cabrera Biosquece, M. Calviño Cerqueiro, A. Calvo Valero, F.J. Cano Sanz, E. Capilla Ramírez, A. Capote Galindo, M. Carpintero Navarro, E. Carreño Iglesias, A. Carvajal de la Torre, J. Casado Martín, J. Casajuana Brunet, M.J. Castany Fábregas, J. Castellano Alarcón, M. Castro Pazos, J.C. Cayuela Poletto, F.J. Cañellas Pons, F. Cebrián Montolio, M. Cercos Aparisi, C. Cervero Sobrevela, E. Cimas Hernando, J. Collado Peiró, J.L. Colomar Martínez, F. Cordero Méndez, E. Cordón Rodríguez, M.A. Coucheteaux Lourido, F. Crespo Martínez, J.M. Crespo Paleu, S. Crispi Cifuentes, J. Cuadrado Gómez, I. Cueto Bulnes, M. Dahdouh Kuri, J. Davins Miralles, F. de Alba, P. de Blas, J.L. de Burgo, J.J. de Castro, J.C. de la Fuente Ibáñez, M. de la Cueva Espinosa, F.J. del Corral, L. del Río, J. del Valle, E. Díez Huidonlón, M. Domínguez Rodríguez, J.M. Dura Altabella, P. Eguren Lages, F. Facal García, R. Fernández Montero, J.A. Fernández Rodríguez, L.A. Fernández Saura, J.M. Fernández Villaverde, M. Ferrer Marín, C. Fluxià Carrasosa, L. Fontaña Pérez, J. Galera Galera, J.D. Garcés Ranz, C. García Domingo, R. García Lecina, F. García Mateos, J.L. García Rodés, F.J. Garijo Cobo, L. Garro Azkarate, E. Gerediaga Goikolea, V. Gil Fabra, M. Girón Davina, J.A. Godínez Márquez, F.J. Gómez Torrado, J. González Zaera, P. González Loureiro, M.I. González Saavedra, S. González Tejón, M.A. Goterris Pinto, L. Gracia Pardo, J. Gutiérrez Cebollada, A. Gutiérrez Doblás, C. Gutiérrez Maturana, S. Hernández Anadón, E. Hernández Huet, D.A. Hernández Vivancos, R. Hervás Samperio, M.J. Hidalgo Fajardo, P. Huelin Martínez, F. Ibáñez San Diego, G. Iglesias Bello, R. Iglesias Losada, J.C. Iglesias Serra, B. Iraola Sierra, M.J. Iribarren Oscoz, J.I. Jaén Díaz, S. Jaime Sánchez, E. Jimeno Saenz, J.L. Juez Senduilla, M. Lado López, A. Laguna Mugerza, S. Lancho Lancho, J. Larizgoitia Lekue, M. Latorre Casedas, A.R. León Estella, C. Llor Vila, E. Llopis Sorio, J.L. López Bocanegra, R. López García, J.L. López Jiménez, E. López Neira, A. Losada Martínez, M. Luque Jiménez, F.J. Manzaneda López, M. Manzano Gallego, A. Marcos Estruch, P. Mariño Campos, M.A. Martí Martínez, J.L. Martín Carmona, J. Martín Clos, J. Martín Esquillor, M.A. Martín Rodríguez, C. Martín Zamora, X. Martínez Artés, J.M. Martínez Eizaguirre, A. Martínez González, J.J. Martínez la Huerta, A. Martínez Larios, L. Martínez Roldán, M.A. Martínez Solorzano, C. Martín, E. Marzo Jurico, A. Mas Lacave, P. Mazas Vázquez, L. Mejías Pérez, M.D. Mena Ruiz, J.L. Mendia Corostion, V. Miralles Belda, M. Molina de Heras, J. Molina París, M.J. Monedero Mira, C. Montamarta Martínez, J. Montoro Martí, F. Montosa Martín, E. Mora Requena, J. Moreno Baños, J. Muñoz Gutiérrez, K. Naberan Toña, J. Nadal Oltra, F. Navarro Tarín, V. Navarro Tarín, B.R. Navarro Villa, E. Nieto Pol, M. Oliveres Boadella, R. Ordovás Casaurran, J. Ortiz Morinya, R. Pacheco Sarabia, T. Paga Bueso, A. Pagés Artuñedo, J. Pagés Corbera, L. Palacio Elua, D. Pardo Albajez, M. Peraferrer Puigpelat, J.J. Perairo Fornan, J.A. Pere Pedrol, J.M. Pérez Gómez, C. Pérez Pérez, B. Pinal Hermida, E. Piney Palacio, E. Plaza Alarcón, J.A. Plaza Hernández, F. Pont Barrio, M. Prieto Estévez, J.M. Puente Sota, F.A. Pulido Carretero, A. Quesada Vázquez, G. Rabanaque Mallén, J.V. Raga Casasús, R. Reig Puig, E. Revilla Pascual, C. Rodrigo Benito, T. Rodríguez Camacho, R. Rodríguez Fernández, F. Rodríguez Gimeno, M.F. Rodríguez Hervás, D. Rodríguez López, M. Rodríguez Piñeiro, M. Royo del Río, J.F. Rubio Fernández, J. Ruiz Baixauli, F.J. Sáez Martínez, A. Salgado Cachafeiro, J. Salgado Sáenz, A. Salvador Calvo, R. Salvador Diego, F. Sánchez Díez, V. Sánchez Morán, G. Sans Domínguez, F. Sapina Ontola, J. Seco Rubio, P. Simonet Aineto, A. Soubriet Velasco, J.M. Suárez Sánchez, J. Tarín Tamarit, J.P. Tobalima Aragües, J. Toledano Galdeano, M. Torralba López, J. Torras Salles, S. Torreira Monro, J.A. Trigueros Carrero, V. Turrado Turrado, D.T. Ungo del Ganso, P. Vaamonde García, J.M. Valero Pérez, C. Viladés Laborda, R. Villafafila Ferrero, J.L. Villamor Bueno, F. Villasante Claudios, M.A. Vinregra Domínguez e I. Yeguas Sánchez.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sobradillo Peña V, Miravittles M, Gabriel R, Jiménez CA, Villasante C, Masa JF, et al. Geographical variations in prevalence and underdiagnosis of COPD. Results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest*. 2000;118:981-9.
2. Peris Cardells R, Rico Salvador I, Herrera de Pablo P, Pérez Jiménez A, Sánchez-Toril López F, Pérez Fernández JA. Estudio demográfico del tabaquismo en el Área de Salud 5 de Valencia. *Arch Bronconeumol*. 2004;40:160-5.
3. Davey PG, Malek MM, Parker SE. Pharmacoeconomics of antibacterial treatment. *Pharmacoeconomics*. 1992;1:409-37.
4. Miravittles M, Mayordomo C, Artés T, Sánchez-Agudo L, Nicolau F, Segú JL, and the EOLO Group. Treatment of chronic obstructive pulmonary disease and its exacerbations in general practice. *Respir Med*. 1999;93:173-9.
5. Miravittles M, Murio C, Guerrero T, Gisbert R on behalf of the DAFNE study group. Costs of chronic bronchitis and COPD. A one year follow-up study. *Chest*. 2003;123:784-91.
6. Masa JF, Sobradillo V, Villasante C, Jiménez-Ruiz CA, Fernández-Fau L, Viejo JL, et al. Costes de la EPOC en España. Estimación a partir de un estudio epidemiológico poblacional. *Arch Bronconeumol*. 2004;40:72-9.
7. Miravittles M, Murio C, Guerrero T, Gisbert R on behalf of the DAFNE study group. Pharmacoeconomic evaluation of acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD. *Chest*. 2002;121:1449-55.
8. Llor C, Naberan K, Cots JM, Molina J, Miravittles M. Economic evaluation of the antibiotic treatment of exacerbations of chronic bronchitis and COPD in primary care. *Int J Clin Pract*. 2004;58:937-44.
9. 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.
10. Roca J, Sanchis J, Agustí-Vidal A, Segarra F, Navajas D, Rodríguez R, et al. Spirometric reference values from a Mediterranean population. *Bull Eur Pysioptol Respir*. 1986;22:217-24.
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. Álvarez F, Bouza E, García-Rodríguez JA, Mensa J, Monsó E, Pícazo JJ, et al. Segundo documento de consenso sobre uso de antimicrobianos en la exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol*. 2003;39:274-82.
13. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1999;54:581-6.
14. Miravittles M, Llor C, Naberan K, Cots JM en representación del estudio EFEMAP. Utilización de Internet en un estudio multicéntrico sobre EPOC en atención primaria. Fase piloto del estudio EFEMAP. *Arch Bronconeumol*. 2002;38:427-30.
15. Hosmer DW, Lemeshow S. Applied logistic regression. New York: John Wiley & Sons Inc.; 1989.
16. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology*. 1982;143:29-36.
17. Medicom S.A. Vademécum Internacional. Madrid: Medi Medic; 2002.

LLOR C ET AL. FACTORES DE RIESGO DE ELEVADO COSTE DE LAS AGUDIZACIONES DE LA BRONQUITIS CRÓNICA Y LA EPOC

18. Glantz SA, Slinker BK. Primer of applied regression and analysis of variance. New York: McGraw-Hill International Book Co.; 1990. p. 512-68.
19. MacFarlane JT, Colville A, Guion A, MacFarlane RM, Rose DH. Estudio prospectivo sobre etiología y evolución de las infecciones respiratorias bajas extrahospitalarias en el adulto. *Lancet* (Ed. Esp). 1993;23:12-5.
20. Miravittles M, Murio C, Guerrero T on behalf of the DAFNE Study 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;17:928-33.
21. Adams SG, Melo J, Luther M, Anzueto A. Antibiotics are associated with lower relapse rates in outpatients with acute exacerbations of COPD. *Chest*. 2000;117:1345-52.
22. Kim S, Emerman CL, Cydulka RK, Rowe BH, Clark S, Camargo CA. Prospective multicenter study of relapse following emergency department treatment of COPD exacerbation. *Chest*. 2004;125:473-81.
23. Dewan NA, Rafique S, Kanwar B, et al. Acute exacerbation of COPD. Factors associated with poor outcome. *Chest*. 2000;117:662-71.
24. Oostenbrink JB, Rutten-van-Mölken MP. Resource use and risk factors in high-cost exacerbations of COPD. *Respir Med*. 2004; 98:883-91.
25. Miravittles M, Espinosa C, Fernández-Laso E, Martos JA, Maldonado JA, Gallego M 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;116:40-6.
26. Sacristán JA, Soto J, Reviriego J, Galende I. Farmacoeconomía: el cálculo de la eficiencia. *Med Clin (Barc)*. 1994;103:143-9.
27. Miravittles M, Llor C, Naberan K, Cots JM, Molina J for the EFE-MAP study group. The effect of various antimicrobial regimens on the clinical course of exacerbations of chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease in Primary Care. *Clin Drug Invest*. 2004;24:63-72.
28. Miravittles M, Llor C, Naberan K, Cots JM, Molina J. Variables associated with recovery from acute exacerbations of chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*. 2005;99:955-65.
29. Miravittles M, Zalacain R, Murio C, Álvarez-Sala JL, Masa JF, Vereá H, et al, on Behalf of the IMPAC study group. Speed of recovery from acute exacerbations of COPD after treatment with antimicrobials: results of a two-year study. *Clin Drug Invest*. 2003; 23:439-50.
30. Llor C, Naberan K. ¿Existe evidencia de tratar con antibióticos las agudizaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica leve? *FMC*. 2003;10:454-60.